



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Tuberculosis infantil drogo resistente: características  
clínicas y epidemiológicas relacionadas al resultado de  
tratamiento**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magister en Docencia e  
Investigación en Salud

**AUTOR**

José Enrique VILLARREAL PALOMINO

**ASESOR**

Sergio Gerardo RONCEROS MEDRANO

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Villarreal, J. Tuberculosis infantil drogo resistente: características clínicas y epidemiológicas relacionadas al resultado de tratamiento [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2019.

---

## HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

1. CODIGO ORCID DEL AUTOR: 0000-0003-3928-9350
2. CODIGO ORCID DEL ASESOR: 0000-0003-2117-2357
3. D.N.I DEL AUTOR: 09501669
4. GRUPO DE INVESTIGACIÓN: No aplica
5. INSTITUCIÓN QUE FINANCIA PARCIAL O TOTALMENTE LA INVESTIGACIÓN:  
Autofinanciado
6. UBICACIÓN GEOGRÁFICA DONDE SE DESARROLLO LA INVESTIGACION, DEBE INCLUIR LOCALIDADES Y COORDENADAS GEOGRÁFICAS:
  - Lima - Perú
  - Lima Este del Departamento de Lima a una Latitud Sur de 11° 56' 00" a " 12° 02' 36" Sur y 77° 01' 42" Oeste y una Longitud de 76° 42' 04" a 76° 57' 09" y sus límites son por el Sur con los distritos Pachacamac, Villa María del Triunfo, San Juan de Miraflores y Santiago de Surco, por el Oeste con Comas, Independencia, Rímac, La Victoria, Lima Cercado, San Luís y San Borja. Por el Norte con Comas, Carabayllo, San Antonio y Santa Eulalia. Por el Este con Ricardo Palma, Santa Eulalia y Antioquia de la provincia de Huarochirí.
  - Distritos: El Agustino, Santa Anita, Ate, Cieneguilla, Lurigancho-Chosica y Chaclacayo.
7. AÑO O RANGOS DE AÑOS QUE LA INVESTIGACIÓN ABARCÓ:
  - a. 1 año: Octubre 2016 a Octubre 2017



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú. Decana de América




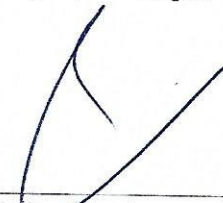
Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado  
Sección Maestría

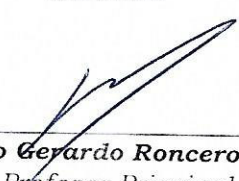
### ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 11 días del mes de junio del año dos mil diecinueve siendo las 12:00 pm, bajo la presidencia de la Dra. Luz María Huaroto Valdivia con la asistencia de los Profesores: Dr. Eduardo Rómulo Ticona Chávez (Miembro), Mg. Carlos Walter Contreras Camarena (Miembro), Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido (Miembro) y el Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano (Asesor); el postulante al Grado de Magister en Docencia e Investigación En Salud, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **"TUBERCULOSIS INFANTIL DROGO RESISTENTE: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS RELACIONADAS AL RESULTADO DE TRATAMIENTO"** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación En Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 17**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** al postulante **JOSÉ ENRIQUE VILLARREAL PALOMINO**. Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las 1:10 pm, se da por concluido el acto académico de sustentación.

  
Dr. Eduardo Rómulo Ticona Chávez  
Profesor Principal  
Miembro

  
Mg. Carlos Walter Contreras Camarena  
Profesor Asociado  
Miembro

  
Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido  
Profesora Auxiliar  
Miembro

  
Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano  
Profesor Principal  
Asesor

  
Dra. Luz María Huaroto Valdivia  
Profesora Principal  
Presidente



### Dedicatoria

A todos los pacientes con Tuberculosis Infantil, para quienes nos esforzamos en encontrar mejoras en su atención y manejo. Al personal de salud quienes a pesar de la situación de nuestro sistema de salud siguen esforzándose para tener éxito en la lucha contra la tuberculosis.

### Agradecimientos

A Dios por iluminarme en cada paso que doy, a mí adorada familia, por su paciencia y esfuerzo conjunto para avanzar en este proceso y a mis asesores, que me acompañaron durante el desarrollo de la presente tesis.

## INDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	12
1.1    Situación problemática	12
1.2    Formulación del problema	15
1.3    Justificación teórica.	15
1.4    Justificación práctica	16
1.5    Objetivos de la Investigación	16
1.5.1    Objetivo General	16
1.5.2    Objetivos específicos	17
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	17
2.1    Marco Filosófico de la investigación	17
2.2    Antecedentes de investigación	21
2.3    Bases teóricas	30
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	63
CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	67
4.1.    Presentación de resultados	67
4.2    Análisis y Discusión	81
CONCLUSIONES	86
RECOMENDACIONES	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
ANEXOS	92



## LISTA DE CUADROS

<i>Cuadro 1</i>	Valores de positividad para interpretar el PPD en niños	42
<i>Cuadro 2</i>	Interpretación de resultados de pruebas baciloscópicas en esputo	43
<i>Cuadro 3</i>	Razones para solicitar cultivo de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	44
<i>Cuadro 4</i>	Dosificación de fármacos de primera línea en menores de 15 años	54
<i>Cuadro 5</i>	Esquema Estandarizado	55
<i>Cuadro 6</i>	Esquemas empíricos para TB resistente según PS rápida a H y R	56
<i>Cuadro 7</i>	Esquemas para tuberculosis mono o poli resistente	57
<i>Cuadro 8</i>	Tiempo de inicio de tratamiento de los esquemas antituberculosos luego del diagnóstico	58
<i>Cuadro 9</i>	Reacciones adversas (RAM) a medicamentos antituberculosos	59
<i>Cuadro 10</i>	Indicaciones de terapia preventiva con Isoniacida (TPI), previo descarte de TB	61
<i>Cuadro 11</i>	Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú	68
<i>Cuadro 12</i>	Correlación entre factores epidemiológicos y resultados de tratamiento en Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima – Perú	70
<i>Cuadro 13</i>	Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú	71
<i>Cuadro 14</i>	Resultados de las pruebas microbiológicas utilizadas en el diagnóstico de la Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima - Perú	75

<i>Cuadro 15</i> Evaluación de la cohorte de resultados de tratamiento de la Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima - Perú	78
<i>Cuadro 16</i> Reacciones adversas durante el tratamiento de la Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú	79
<i>Cuadro 17</i> Correlación entre factores clínicos y resultados de tratamiento en Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú	80

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1</i> Nomenclatura de esquema para Tuberculosis sensible. <i>Fuente:</i> NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013	53
<i>Figura 2</i> Esquema para adultos y niños. <i>Fuente:</i> NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013	54
<i>Figura 3</i> Signos y síntomas en los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú	72
<i>Figura 4</i> Criterios utilizados para el diagnóstico de Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú	73
<i>Figura 5</i> Resultado de estudio microbiológico en Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú	76
<i>Figura 6</i> Patrón de resistencia en Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú	77

## RESUMEN

### **Tuberculosis Infantil Drogo Resistente: Características Clínicas y Epidemiológicas relacionadas al Resultado de Tratamiento**

**Autor:** José Enrique Villarreal Palomino

**Objetivo:** Determinar la relación existente entre el cuadro clínico y perfil epidemiológico de los niños con tuberculosis infantil drogo resistente con los resultados del tratamiento durante los años 2011 a 2015.

**Diseño:** Transversal, correlacional-causal, no experimental y retrospectivo.

**Resultados:** Se reportaron 96 casos, 82 ingresaron al estudio. Entre estos, 59% eran niños, con una edad media de 8 años y el 31% tuvo <5 años, 3 eran menores de 1 año. El caso índice (CI) se encontró en el 84% de la muestra. El 90% de casos no recibió tratamiento previo, 98% tuvo localización pulmonar y 49% se realizó la prueba de tuberculina (PPD), con  $\geq 10$  mm en el 73%. El 40% tuvieron frotis positivos, todos ellos tuvieron entre 5 a 14 años, y el 49% presentaron cultivos positivos. 28% tuvo Tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR) confirmada, 91% de ellos del grupo de edad de 10 a 14 años. Las drogas de segunda línea (DSL) para MDR / XDR-TB confirmada o probable se administró a 70 de 82 casos (85%) con una tasa de éxito del 88% y el 12% tuvo problemas durante el seguimiento.

**Conclusión:** Existe una alta tasa de éxito del tratamiento y el tratamiento irregular es un factor importante para el fracaso terapéutico. Las áreas de El Agustino y Ate Vitarte, albergan el mayor número de pacientes con TB (DR) resistente a los medicamentos, sin embargo, vivir en el distrito de Santa Anita tiene una mayor correlación con el fracaso terapéutico.

**Palabras clave:** Tuberculosis, MDR, tuberculina (Fuente: DeCS BIREME)

## **Childhood Tuberculosis drug resistant: Clinical and Epidemiological Characteristics related to Treatment Outcome**

**Author:** José Enrique Villarreal Palomino

**Objective:** To determine the relationship between the clinical picture and the epidemiological profile of children with drug-resistant childhood tuberculosis with the results of treatment during the years 2011 to 2015.

**Design:** Cross-correlational-causal, non-experimental and retrospective.

**Results:** There were 96 cases reported, 82 entered the study. Among these, 59% were children, with an average age of 8 years and 31% had <5 years, 3 were under 1 year. The index case (CI) was found in 84% of the sample. 90% of cases did not receive previous treatment, 98% had pulmonary localization and 49% had a tuberculin test (PPD), with  $\geq$  10 mm in 73%. 40% had positive smears, all of them were between 5 to 14 years old, and 49% had positive cultures. 28% had Tuberculosis multidrug resistant (MDR-TB) confirmed, 91% of them being in the 10-14 age group. The confirmed or probable MDR / XDR-TB. The second-line drugs (SLD) was administered to 70 of 82 cases (85%) with an 88% success rate and 12% had problems during follow-up.

**Conclusion:** There is a high success rate of treatment and irregular treatment is an important factor for therapeutic failure. The areas of El Agustino and Ate Vitarte, host the largest number of patients with drug-resistant children's TB (DR), however living in the district of Santa Anita has greater correlation with the therapeutic failure.

**Keywords:** Tuberculosis, multidrug resistant (MDR), XDR, and tuberculin (Source: MeSH NLM)

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Caso de Tuberculosis nuevo:** paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso o recibió por menos de 30 días consecutivos o 25 dosis continuas.

**Caso de tuberculosis antes tratado:** Paciente con antecedente de haber recibido tratamiento antituberculoso por 30 o más días.

**Caso índice:** Persona que tiene el diagnóstico de tuberculosis.

**Contacto de tuberculosis:** Persona que tiene o ha tenido contacto con un enfermo de tuberculosis, al menos 3 meses antes de su diagnóstico.

**Drogas de segunda línea (DSL):** Fármacos diferentes a la primera opción de tratamiento, utilizados como alternativa, en casos de resistencia bacteriana o reacción adversa medicamentosa.

**Éxito de tratamiento:** Paciente que cumple con la condición de curado o tratamiento completo al momento del egreso.

**Fracaso terapéutico:** Paciente que muestra persistencia de baciloscopía positiva al sexto mes de tratamiento, abandona o fallece durante el tratamiento.

**Irregularidad al tratamiento:** Cuando no recibe 3 dosis programadas continuas o alternadas de tratamiento antituberculoso en la primera fase de tratamiento o 5 dosis continuas o alternadas en todo el periodo de tratamiento.

**PPD:** Derivado proteínico purificado (Prueba de tuberculina)

**Tuberculosis infantil:** Enfermedad que afecta a un menor de 15 años

**Tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR):** Infección por *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes a los antibióticos de primera línea: Isoniacida y Rifampicina.

**Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR):** Infección por *Mycobacterium tuberculosis* que muestra resistencia a isoniacida, rifampicina, a todas las fluoroquinolonas y al menos un medicamento inyectable de segunda línea (Amikacina, kanamicina o capreomicina).

## TESIS

# **Tuberculosis Infantil Drogo Resistente: Características Clínicas y Epidemiológicas Relacionados al Resultado de Tratamiento**

## **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

### ***1.1 Situación problemática***

La tuberculosis aún es causa no reconocida e importante de enfermedad y muerte entre la población infantil en los países en desarrollo. En el 2015 se consideró que aproximadamente 1 millón de niños enferman con TB anualmente. Alrededor de 10 al 11% del total de casos, corresponden a la población infantil. Durante el 2014, 81,000 niños fallecieron por TB, agregándose a ello 55,000 muertes por TB entre niños con co-infección por VIH. Es muy probable que la carga real de TB en niños sea mayor, teniendo en cuenta lo difícil que es realizar el diagnóstico. (Organización Mundial de la Salud, 2016). Así mismo, aproximadamente 32 mil casos tienen tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR). (Jenkins HE, 2014).



Un meta-análisis que analizó el tratamiento de la TBC-MDR en niños demostró que más del 80% de los niños presentaban resultados positivos cuando fueron tratados por TBC-MDR y que además los pacientes pediátricos toleraron bien los medicamentos de segunda línea (Ettehad, D. et al., 2012). Sin embargo, sólo 351 pacientes fueron incluidos en este análisis, lo cual refleja que sólo unos pocos niños en el mundo son diagnosticados y tratados por TBC-MDR.

Un estudio realizado en el Congo, demostró que existen factores asociados al resultado del tratamiento como la existencia de contactos TB, el estado nutricional, el tipo de TB, coinfección con VIH, la positividad de Ziehl-Neelsen, cultivo de Lowenstein y radiografías de tórax que puede requerir más atención en el seguimiento de la tuberculosis infantil. (Aketi, et al., 2016). En otros estudios se concluyó que las altas tasas de curación se pueden lograr en los niños con tuberculosis MDR usando regímenes adaptados que contienen fármacos de segunda línea. Sin embargo, los niños enfrentan un riesgo significativamente mayor de fracaso del tratamiento o muerte, si tenían una enfermedad grave o peso inferior al normal. Estas evidencias nos despiertan la necesidad de intervenciones tempranas que pueden mejorar los resultados del tratamiento para los niños con tuberculosis MDR. (Chiang, y otros, 2016)

La tuberculosis (TB) infantil (Menores de 15 años), está muy relacionado a la presencia de un caso adulto. En cuanto exista presencia de enfermos contagiantes, hay más posibilidad de infección, mortalidad y morbilidad. El diagnóstico de un caso de tuberculosis infantil, representa un evento centinela dentro de una comunidad y esto puede ser tan difícil por su naturaleza paucibacilar, que los estudios microbiológicos solo ayudan en el 10% de los casos. (Andrea T. Cruz M, 2010). Por ello, el diagnóstico se determina principalmente por la suma de criterios, como: cuadro clínico, antecedente de contacto (epidemiológico), reacción de tuberculina y los estudios de imágenes anormales. (Del Castillo-Barrientos H, 2014).

La ausencia de la confirmación bacteriológica, en la población infantil, dificulta su evaluación rutinaria del riesgo de TB MDR, por lo que en varias ocasiones el tratamiento en niños que son contacto de un caso de TB MDR se inicia de manera empírica basado en la sensibilidad del caso índice.

En el Perú, durante el año 2014 se notificaron 1559 casos nuevos de Tuberculosis infantil, que representa el 5.7% del total de casos nuevos reportados en el mismo año. Se estima que entre 3 a 5% de las formas infantiles tienen Tuberculosis Multidrogoresistente. Este grupo de pacientes y otros no asociados a las definiciones de MDR o XDR hacen uso de tratamientos con medicamentos de segunda línea.

El problema en nuestro país es que no se cuenta con una notificación rutinaria, en estudios de cohortes, de los casos de Tuberculosis infantil sensible o resistente. Tampoco existen reportes recientes en series de casos de Tuberculosis infantil drogo resistente, que nos permita que nos permita ampliar el conocimiento respecto a este cuadro (Ministerio de Salud-Dirección General de Epidemiología, 2016).

Esta situación puede resumirse en lo siguiente:

- Falta de información oficial,
- Ausencia de estudios nacionales relacionados a la tuberculosis infantil drogo resistente.
- Los estudios internacionales fueron realizadas en poblaciones intrahospitalarias y/o localidades seleccionadas, no siendo parte de informes oficiales.

- Existencia de casos de TB infantil drogo resistente en tratamiento y sin confirmación bacteriológica.
- Desconocimiento de la evolución y resultados de tratamiento.
- Se tenía conocimiento que en la red metropolitana Lima Este se encontraba el mayor número de caso de TB MDR entre las redes de Lima y Callao. En el 2015 se notificaron un total de 207 casos de tuberculosis infantil (Informe de gestión de la ESNPCT 2016. Lima Perú), el 6% de este grupo recibió tratamiento con drogas de segunda línea.

Todo ello motivó el desarrollo del presente estudio, con el fin de caracterizar clínica y epidemiológicamente a este grupo de pacientes, y correlacionar los mismos con resultados de su tratamiento.

## ***1.2 Formulación del problema***

¿Cuál es la relación existente entre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Tuberculosis infantil drogo resistente y resultados de su tratamiento, en la red Lima Este Metropolitana, durante los años 2011 a 2015?

## ***1.3 Justificación teórica.***

En las revisiones realizadas no se hallaron estudios nacionales ni internacionales que mostraran cohortes de TB Drogo resistente infantil. Los hallazgos en el presente estudio nos han permitido incrementar los conocimientos acerca del perfil clínico, epidemiológico, tratamiento y resultados de la misma.

### ***1.4 Justificación práctica***

Siendo la población infantil, más vulnerable a la TBC, fue necesario conocer aspectos clínicos, epidemiológicos, patrones de sensibilidad, aspectos relacionados a su probable caso índice y su relación con los resultados de tratamiento, que nos permitirá evaluar e implementar mejoras en el proceso de atención, durante la identificación, diagnóstico y tratamiento integral, por los profesionales de salud.

El estudio fue viable, por ser de interés de las actuales autoridades, tanto a nivel del Ministerio de Salud, como de la Red Lima Este Metropolitana.

### ***1.5 Objetivos de la Investigación***

Los objetivos del estudio fueron:

#### **1.5.1 Objetivo General**

Determinar la relación entre el cuadro clínico y perfil epidemiológico de los niños con tuberculosis infantil drogo resistente con los resultados del tratamiento durante los años 2011 a 2015.

### **1.5.2 Objetivos específicos**

Describir las características epidemiológico en los pacientes con Tuberculosis infantil drogo resistente y analizar su correlación con el resultado de tratamiento.

Describir las características clínicas de pacientes con Tuberculosis infantil drogo resistente y analizar su correlación con el resultado de tratamiento.

## **CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO**

### ***2.1 Marco Filosófico de la investigación***

La tuberculosis (TBC) es parte de la historia del ser humano y el niño siempre ha estado en riesgo de contraerla. Existen razones para pensar que siempre estuvo presente en la niñez, siendo causa de una elevada morbilidad. Aun cuando las fuentes históricas específicas relacionadas a la población infantil con tuberculosis no son muchos, es posible considerar que los conocimientos sobre este cuadro ya existían. El manejo medicamentoso y la manera como se atendieron a los niños enfermos estuvieron en relación a la forma de atención en los adultos (Arango L, 2015)

El género *Mycobacterium* apareció hace 150 millones de años hasta hacerse contemporáneo a los homínidos (3 millones de años); ha acompañado a la especie

humana desde que inició su asentamiento durante el Neolítico en África. El actual complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*), existe desde hace aproximadamente 15.000 - 20.000 años, con evolución paralela a la del *Homo sapiens*. Su evidencia paleontológica se ha encontrado en restos vertebrales humanos de hace 7.000 a 11.000 años. La progresión y transmisión como patología deriva de la urbanización de las comunidades humanas (Arango L, 2015)

Se ha encontrado en restos humanos americanos prehispánicos (Canadá, Estados Unidos, México, República Dominicana, Panamá, Colombia, Venezuela, Perú, Chile y Argentina) por estudios patológicos y visualización de bacilos. Con la detección del ADN bacilar se ha confirmado en momias indígenas precolombinas (Chile, Perú y Colombia). Las formas graves frecuentes en poblaciones indígenas americanas se atribuyen a débil inmunidad previa, a *Mycobacterium* libres o poco virulentos de *M. tuberculosis*, o *M. bovis* que explicarían la susceptibilidad de indígenas modernos a bacilos virulentos o cepas europeas (Barberis, Bragazzi, Galluzo, & Marini, 2017)

Robert Koch (1843–1910): Alemán, hizo el descubrimiento de la bacteria que hoy tiene su nombre informándolo en marzo 24 del año 1,882 en la Sociedad de Fisiología de Alemania, modificando el pronóstico y la historia de esta enfermedad.

En un Congreso Internacional de Medicina (4-10-1890), se presentó el descubrimiento de «sustancias capaces de detener el crecimiento del bacilo, no sólo en el tubo de ensayo sino también en los animales»; además, hizo una descripción de los cambios anatomopatológicos ocurridos tras inocular la sustancia que tenían el bacilo (llamado fenómeno de Koch). En otro trabajo llamado «Otras observaciones para un medicamento contra la TBC», explica el impacto tras inocular linfa de Koch (tuberculina), posterior a

1891. Se mostró el éxito al aplicar este biológico, como tratamiento, ya que observó que los animales que lo recibieron no enfermaron, pero luego, se supo que este elemento no tenía acción terapéutica. También concluyó que los bacilos además de ser necesarios eran suficientes para producir la TBC.

Hacia el año 1,900 un gran porcentaje de la población en el mundo tenía infección por la TBC; las tasas de enfermedad y muerte fueron bastante altas, no debiéndose únicamente a la virulencia de la bacteria, sino también a las mala situación sanitaria de la población, relacionadas con la inadecuada alimentación, condición social y una condición agotada físicamente, relacionado con el maltrato que se imponía durante la revolución industrial desde el siglo XVII, donde también los niños pequeños eran sometidos a trabajos agotadores. Charles West, médico infantil, fundó uno de los hospitales pediátricos pioneros en Londres (el Ormond Street-1852); Charles Dickens, comentó en un diario que no comprendía por qué Inglaterra demoró tanto en crear un hospital infantil, más aun teniendo en cuenta que la tercera parte de los ataúdes fabricados eran para este grupo; durante la etapa industrial era común ver a los niños trabajar a partir de los 7 años, en tiempos hasta con 18 horas; comían junto a la maquinaria la cual manejaban pues no estaba permitido alejarse de ella; peor aún, aquellos que laboraban dentro de las minas (Carbón o hierro), no podían ver la luz del día durante semanas.

Gracias a los conocimientos recogidos durante años y al comprender mejor esta enfermedad, se hicieron varios planteamientos como: eliminar la transmisión, proteger a los más pequeños niños, jóvenes y personas sanas, internando a las personas enfermas en los hospitales y lugares de sanación durante largo tiempo. También, fue necesario controlar la TBC del ganado y al no existir medicinas efectivas, efectuaron tratamientos con reposo y buena ventilación, helioterapia, tratamientos en altura, además de la administración de medicamentos que tenían en su composición oro, cobre y con inhalaciones a base de creosota. (Arango Loboguerrero, 2003)

Construyeron el laboratorio de BCG en 1940, dentro del Instituto Nacional Samper Martíne. En Caracas 1947, se inicia su producción en serie, siendo nombrado en este año, Director del laboratorio de BCG, el Dr. Aparicio Jaramillo. Este, al lado de E. Medina asistieron al primer congreso mundial de BCG (París 1948) y traen cepas originales, que fue para la vacuna en presentación líquida, aplicada inicialmente en un centro de niños, su preparación fue hasta 1977, año en que se hizo la liofilización del preparado, hasta el año 2000, cuando se cerró este laboratorio. Para 1947, en varios países se crearon proyectos de ley que exigían “carnets de salud” a quienes realizarían labores públicas y sobre todo antes de iniciar actividades escolares y universitarias; por lo cual ampliaron la población para aplicar la BCG, que al inicio fue por vía oral. Esto surgió debido a la aparición de formas graves y meningitis tuberculosa, iniciándose la capacitación de médicos y enfermeras, conformando así un Programa de Control de la Tuberculosis.

En conclusión, la TB existe en la humanidad desde sus albores, y a evolucionado de la misma manera que las civilizaciones. La TB siempre estuvo como enfermedad desde épocas muy antiguas en el mundo y el esfuerzo para desprendernos de esta enfermedad, teniendo en cuenta el surgimiento de la TB extremadamente resistente (TB XDR), fue un sueño donde la genética y biología molecular de la bacteria nos despertaron (Mendoza Ticona & Gotuzzo Herencia, 2008). Selman Waksman, premio Nobel (1952), al descubrir la estreptomycin (SM), erróneamente proclamó que los medicamentos serían la solución para eliminar la “Gran Plaga Blanca” (Fresquet, 2005). Al inicio del uso masivo de la SM hallaron *M. tuberculosis* con resistencia a ella. Siendo corroborado mediante un estudio de ensayo, con tratamiento único de SM por el British Medical Research Council; Se hizo un estudio con seguimiento durante cinco años demostrando poco beneficio de la SM respecto a un grupo control (Investigation medical research council, 1948). Años después demostraron que al administrar de manera conjunta la SM



y el derivado para amino de la aspirina (ácido p-aminosalicílico o PAS), disminuyó la presencia de cepas resistentes a SM. La isoniácida (INH) que se sintetizó en 1952 demostró mayor potencia que la SM y el PAS. Hasta mitad de los sesenta se realizaron estudios con combinaciones de SM, PAS e INH (método de Edimburgo) obteniendo un esquema efectivo para 12 meses, con esta triple terapia por 3 meses y doble los meses restantes, lamentablemente su alto costo y pobre adherencia afectó para utilizarlo en forma masiva (Mitchinson, 2005).

En la actualidad se avanzó mucho en el manejo de la tuberculosis, más aún teniendo en cuenta el avance de la resistencia a las drogas utilizadas. Sin embargo en Tuberculosis infantil aún sigue existiendo dificultades para un diagnóstico confirmatorio, apareciendo para ello diversas nuevas pruebas moleculares.

## ***2.2 Antecedentes de investigación***

### ***2.1.1 Antecedentes internacionales***

Guo Q. y col. (2016) En un estudio titulado “Epidemiología y características clínicas de la Tuberculosis drogo-resistente pediátrica en Chongqing, China”. Se realizó un estudio transversal para investigar la resistencia a cuatro medicamentos antituberculosos (isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomicina) del *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de 196 casos de tuberculosis pediátricos, confirmados por cultivo en el hospital de Niños de la Universidad médica de Chongqing, china durante 2008-2013. Se realizaron análisis de regresión logística

univariante y multivariante para evaluar las asociaciones entre las características demográficas y clínicas de los pacientes drogo resistentes.

El veintiocho por ciento (56/196) de los pacientes del estudio exhibió resistencia al menos a uno de los fármacos estudiados. La condición de MDR se encontró en 4,6% (9/196) de los pacientes del estudio. Más de la mitad (5/9, 55,6%) de los casos de MDR eran de un solo condado de Chongqing. Se encontró una asociación significativa entre ser bacilos ácido-alcohol resistentes frotis negativo y DR-TB (OR ajustada, 2,33; IC del 95%, 1,13-4,80). Los resultados de este estudio indican que la tasa de DR es elevada entre los pacientes con TB pediátrica en Chongqing y sugieren una necesidad urgente de estudios para identificar los puntos de acceso de transmisión MDR en Chongqing, contribuyendo así a la DR-control y las epidemias de TB-MDR en China. El estudio también genera una nueva comprensión de la patogénesis de la DR y MDR cepas de *M. tuberculosis* y pone de relieve la importancia de estudiar la tuberculosis infantil con el objetivo de la lucha mundial contra la tuberculosis.

Aketi L. y col (2016) en su estudio “La tuberculosis infantil en un centro terciario subsahariana: Epidemiología y Factores Asociados con el resultado del tratamiento”, realizado en un hospital, en Kinsasha, República del Congo, de tipo retrospectivo, evaluaron, 283 casos con diagnóstico de TB infantil. Encontraron que la proporción de sexos fue de 1,16 en favor de los varones y las poblaciones por grupos de edad fueron los siguientes: 0 a 2 años, 14,1%; 3 a 6 años, 16,6%; 7 a 10 años, 31,1%; y 11 a 15 años, 38,2%. La edad promedio fue de 8,7 ( $\pm$  4,4) años y 116 (41,0%) tuvieron condiciones de hacinamiento. En 43 casos (15,1%), se identificó una historia de contacto TB. 35% de las pruebas sometidas a cultivo fueron positivas. 2 (0,7%) tuvieron MDR-TB. Esta investigación reveló que el apoyo sigue siendo insuficiente para la atención de estos

pacientes; este hecho justifica el desarrollo de técnicas diagnósticas alternativas y la prestación de una mayor accesibilidad a todas las herramientas de diagnóstico. Y que existen factores asociados al resultado del tratamiento como la existencia de contactos TB, el estado nutricional, el tipo de TB, coinfección con VIH, la positividad de Ziehl-Neelsen, cultivo de Lowenstein y radiografías de tórax que puede requerir más atención en el seguimiento de la tuberculosis infantil. Otros estudios pueden llevarse a cabo para evaluar otros factores, como factores genéticos, que están asociados con el resultado de la TB en niños congoleños.

Vandepittel W. y col. (2015). En un estudio titulado: “Tuberculosis drogo-resistente en niños tailandeses de una población urbana: Una revisión de 10 años”. De tipo retrospectivo para determinar los factores de riesgo, los patrones de susceptibilidad, y los resultados clínicos de niños con TB - DR tratados en el Instituto Nacional de la reina Sirikit de Salud Infantil, Bangkok, Tailandia. Los resultados de sensibilidad estaban disponibles para 78 de los 91 pacientes (85,7%) con cultivos positivos para *M. tuberculosis*. La sensibilidad de la prueba de la tuberculina para la tuberculosis confirmada por cultivo, en general con un punto de corte de 10 mm fue de 76,9%, para niños que no tenían factores de riesgo. Considerando la induración de 5 mm como corte en la prueba de tuberculina, para los casos infectados por el VIH, la sensibilidad fue de sólo el 14,3%. La resistencia al menos a un fármaco anti-tuberculosa se encontró en 22 casos (28,2%). La resistencia a estreptomycin fue la más común (21,7%), seguido por isoniazida (11,5%), rifampicina (5,1%), y etambutol (5,1%). Se observó resistencia a múltiples fármacos (MDR) en 3 casos (3,8%). El antecedente de tratamiento antituberculoso previo y TB ósea tuvieron una asociación significativa alta con TB MDR: 18,2% frente a 1,8% ( $p = 0,0078$ ) y el 22,7 vs 1,8% ( $p = 0,0018$ ),

respectivamente. Las tasas de letalidad fueron de 1,7% y 4,5% para TB sensible a los medicamentos y el DR-TB, respectivamente. Debido a la alta tasa de resistencia a la estreptomicina no se recomienda como tratamiento de primera línea de la tuberculosis infantil en Tailandia.

Schaaf H. y col. (2016) en su estudio “Vigilancia epidemiológica y el espectro de resultados de cultivo de mico bacterias en niños”, que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de resistencia a los fármacos entre los niños con tuberculosis, que fueron confirmados por cultivo entre los años 2011 al 2013, comparó los resultados con cuatro períodos consecutivos de dos años cada uno y se registraron otros aislados de mico bacterias. Se realizó un estudio de vigilancia de los resultados de cultivo de mico bacterias en todos los niños menores de 13 años, realizadas desde marzo 2011 - febrero 2013 en el Hospital infantil de Tygerberg, en Ciudad del Cabo, África del Sur. Las pruebas de sensibilidad a los medicamentos isoniazida (INH) y rifampicina (RFM) se realizó mediante la prueba de Geno type. Los datos clínicos se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica. Ellos evaluaron 381 niños, en 323 (84,8%); se identificó el *Mycobacterium tuberculosis*, 46 (12,1%) tuvieron *M. bovis* y en 12 (3,1%) se aisló micobacterias no tuberculosas. Cuarenta y uno (12.7%) niños tenían *M. tuberculosis* resistente a INH y / o RMP; 15 (4,7%) tuvieron TB multidrogo resistente (TB MDR). La prevalencia de monoresistencia a INH o poliresistencia se mantuvo estable; Sin embargo, la monoresistencia a RFM aumentó (0/313 versus 6/324 en el período 2003-2005,  $p=0,041$ ). El número total de casos de TB-MDR se redujo significativamente, 26/292 (8,9%) en el período 2007-2009 a 15/324 (4,7%) en 2011-2013 (OR 0,50; IC (Llerena, y otros, 2010) del 95%: 0,24-0,99). La co-infección VIH ha disminuido de manera significativa, de 29% a 15,3%.

Bisero E. y col. (2013) En su estudio “Tuberculosis en una población pediátrica atendida en un hospital público. Adherencia al tratamiento. Estudio descriptivo”, realizada en un consultorio neumológico de un hospital argentino. Se diagnosticaron 30 casos de tuberculosis en niños. Mediana: 56 meses (rango 1m-14 años). 87% fueron varones. 80% tuvieron síntomas al ingreso, 86% eutróficos. La fuente de contagio fue identificado en 72%. PPD > 10mm en el 63%. La mayoría presentaron la forma pulmonar. Las formas graves se registraron en 12 de 23 y la forma común se encontró en 11 de 23. La forma extrapulmonar más frecuente fue la pleural. En la radiografía torácica se evidenció predominio de infiltrado unilateral no cavitaria 11/23. El rendimiento del estudio bacteriológico fue 36,7%. En el 2008 los abandonos fueron del 50% y en el 2009 44,44%. No se encontraron fallecidos. Se concluyó la existencia de una baja detección de casos a través del estudio de contactos. No hubo diferencias entre las formas de presentación pulmonar graves y las comunes. La tasa de abandonos fue muy elevado, para lo cual se propuso desarrollar una serie de intervenciones.

Llerena C. y col. (2010), en su estudio “Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia”, examinaron 128 casos, 52% de sexo femenino. Entre los niños de 0 a 5 años, hubo 46% de casos, 16,4% en el grupo de 6 a 10 y 37,5% en el de 11 a 14 años. 69,6% tuvieron presentación pulmonar, 26,4% extra pulmonar y 3,94% casos sin dato. 5,4% casos tuvieron coinfección TB/VIH. 123 (96%) fueron enfermos nuevos y 5 (3,9%) Tuvieron antecedentes de tratamiento. Presentaron resistencia al menos a un medicamento, el 21,1% de los pacientes nuevos y el 6,5% tuvieron TB MDR. Concluyen en la existencia de debilidades en el cumplimiento de normas de vigilancia para la identificación temprana de pacientes con TB resistente.

Rigouts L. (2009) En una revisión titulada “Práctica clínica: diagnóstico de tuberculosis infantil”, resalta lo dificultoso para llegar a esta conclusión y resume los enfoques clínicos, radiológicos, bacteriológicos, para diagnosticar a los infectados y niños enfermos. Menciona que la fiebre (intermitente o posiblemente bajo grado), pérdida de peso o retraso en el desarrollo, y una tos persistente durante > 2 semanas son los signos clínicos más importantes en la tuberculosis pulmonar. La TB extrapulmonar, que podría ocurrir en más de 40% de los pacientes, puede tener algunos de los signos y síntomas clínicos específicos. Las radiografías de tórax proporcionan información importante en muchos pacientes y ayuda al diagnóstico concluyente. La prueba de Mantoux (PPD) es positiva en hasta el 70% de los pacientes no inmunodeprimidos con TB, mientras que la co-infección VIH o desnutrición pueden mostrar menor reactividad. La evidencia de un caso índice de TB adulto es clave para el diagnóstico en países donde la tuberculosis es endémica. La confirmación bacteriológica sigue siendo difícil y es útil para los casos dudosos o cuando se sospecha de resistencia a los medicamentos.

### ***2.1.2 Antecedentes nacionales***

Dávila Y. (2014), en su trabajo de tesis titulado “Características clínicas y epidemiológicas de la tuberculosis en niños hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Hipólito Unanue: 2005-2012, Lima Perú. Hace un Estudio retrospectivo de revisión de casos de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de tuberculosis atendidos. Se realizó análisis univariado y bivariado presentados en tablas y gráficos. Se analizaron 113 casos, donde 65% fueron varones. El grupo de 10 a 14 años representó 69,9%. El estado nutricional normal se observó en 77%. El 43.7% de pacientes presentó contacto intradomiciliario. Los síntomas más

frecuentes fueron tos (78,7%), fiebre (73,7%), hiporexia (46.9%) y diaforesis (40.7%). Signos más frecuentes: disminución de murmullo vesicular (61.1%), egofonía (33.7%), disminución de vibraciones vocales (20.3%) y presencia de crepitantes (20.3%). Las muestras de esputo y líquido pleural fueron las más frecuentes. La proporción de baciloscopías positivas fue 21 %, donde el cultivo estuvo disponible en 6 casos (5.3%); con 4 positivos (3,54%), y un aislamiento de TBC-MDR. Efusión pleural (46%), infiltrado alveolar (45%), infiltrados retículo-nodulares (31.8%), y engrosamiento hilar (26.5%) fueron frecuentes. La tuberculosis pleuropulmonar (40,7%), tuberculosis pulmonar (34,5%) y tuberculosis sistémica 9,7% fueron mas frecuentes. El PPD fue positivo en 83.2%, y más frecuente a mayor edad y en niños eutróficos. Conclusiones: La presentación clínica más frecuente es tuberculosis pleuropulmonar, afectando mayoritariamente al grupo de 10 a 14 años, eutróficos con síntomas cardinales e historia de contacto intradomiciliario.

Del Castillo H. (2014), en su estudio “Presentación clínica de niños con tuberculosis pulmonar: 25 años de experiencia en Lima, Perú. Describe la presentación clínica en 2855 niños con tuberculosis pulmonar (TB) atendidos en un Hospital Infantil de Lima, Perú, para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el cuidado de niños con TB. Se evaluaron niños de 0 a 14 años admitidos entre el 1 Enero de 1973 y el 31 de diciembre de 1997 con Tuberculosis pulmonar. Evaluaron información demográfica, antecedentes, datos de exámenes físicos, resultados microbiológicos, datos de radiografía de tórax, clasificación de la enfermedad, tratamiento, efectos adversos y resultado en el momento del alta que fueron registrados por Neumólogos utilizando fichas de recolección. Resultados: De los 2855 inscritos, el 47% estaban desnutridos y el 56% tenían un contacto en el hogar. Los niños mayores

presentaron síntomas clásicos de TB, mientras que la pérdida de peso y la anorexia fueron raros en niños menores de 5 años.

La confirmación microbiológica o patológica se obtuvo en el 71% de los niños de 10 a 14 años en comparación con un 34% de niños de 2 años de edad; Sin embargo, la TB extrapulmonar severa fue más frecuente entre los niños menores de 2 años (41%). Conclusión: Los síntomas clásicos de TB deben ser considerados al hacer un diagnóstico; Sin embargo, los síntomas sistémicos entre los niños pequeños también son importantes. Considerando la alta carga de tuberculosis, la clínica no deberían limitar para diagnosticar y tratar a los niños en todas las edades, incluso en el contexto de un resultado de prueba de tuberculina negativa y falta de confirmación micro-patológica.

Chiang S. y col. (2016) Realizaron un estudio titulado “Predictores basales de los resultados del tratamiento en niños con tuberculosis resistente a múltiples fármacos: un estudio de cohorte retrospectivo”. Evaluaron como resultados de tratamiento: la muerte, fracaso y los abandonos durante el tratamiento. Incluyó a todos los  $\leq 15$  años de edad con tuberculosis MDR confirmados y probables a medida que iniciaban el tratamiento, en Lima, Perú, entre 2005 y 2009. A través de la regresión logística, se examinaron las asociaciones entre situación del paciente durante el tratamiento y la línea de base. En doscientos once de 232 (90,9%) niños se conoció los resultados del tratamiento, de los cuales 163 (77,2%) lograron curar o probable curación, 29 (13,7%) se perdieron durante el seguimiento, 10 (4,7%) experimentaron fracaso del tratamiento, y 9 (4,3%) fallecieron. Los predictores de línea de base para la muerte o fracaso de tratamiento, fueron, la presencia de enfermedad grave (OR ajustado [ORa], 4,96; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,61 a 15,26) y la puntuación  $z \leq -1$  (ORa, 3,39; IC del 95%, 1,20-9,54).



No se identificó ningún predictor de pérdida para el seguimiento. Ellos concluyen que las altas tasas de curación se pueden lograr en los niños con tuberculosis MDR usando regímenes adaptados que contienen fármacos de segunda línea. Sin embargo, los niños enfrentan un riesgo significativamente mayor de fracaso del tratamiento o muerte, si tenían una enfermedad grave o peso inferior al normal. Estos resultados nos muestran que es necesario de intervenciones tempranas que pueden mejorar los resultados del tratamiento para los niños con tuberculosis MDR.

Alarcón V. (2017), et al publicaron el reporte “Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control” donde indican que la proporción de TB infantil ha disminuido de 7,9 a 5,2% entre los años 2008 y 2015. En los casos de TB MDR confirmados mediante estudios de sensibilidad, muestran reducción en la proporción de TB MDR infantil, respecto al total de casos de TB MDR, de 3,1% (34 casos) en el año 2010 a 1% (14 casos) en el año 2015. Lo cual se relaciona directamente con la reducción sostenida del número de casos de TB infantil. Y resaltan que el incremento de detección de enfermos con TB activa, el diagnóstico oportuno de TB MDR mediante pruebas rápidas de sensibilidad (PSR) y el inicio temprano de tratamiento, reduce la transmisión de la TB de personas adultas a niños. Pero aún, se requieren estudios específicos que confirmen estos hallazgos y estudien sus causas.

## 2.3 Bases teóricas

### *2.3.1. Epidemiología de la Tuberculosis infantil*

De acuerdo a los reportes de la OMS, se estima que en el 2014 en el mundo hubo por lo menos 1 millón de casos (10-11% de la carga total) de TB en niños y que aproximadamente murieron 136,000 por TB en ese año más 55,000 niños VIH positivos. Estos reportes tienen limitaciones y es muy posible que la carga de TB infantil sea más alta. En los lugares con alta carga de TB, se calcula que el 10% a 20% de todos los casos correspondan a niños. Así mismo, estos lugares tienen altas tasas de muertes, principalmente en la población infantil (menor de 5 años). Sin embargo, muchos Programas Nacionales de TB reportan cifras bastante menores a los promedios esperados. No se cuenta con información acerca de la carga de TB-MDR infantil, es posible que sea alta, teniendo en cuenta que existe medio millón de adultos, anualmente, con esta forma de TB a nivel mundial. Las acciones para la prevención, diagnóstico y manejo en los casos de TB-MDR infantil tienen retos especiales para los programas de TB y mayormente solo están al alcance en los mayores niveles de atención. La no existencia de una prueba diagnóstica exacta de TB en niños pequeños es otro reto importante, que incrementa el riesgo de sub o sobre diagnóstico de casos. Peor aún si tenemos en cuenta que se diagnostican niños con TB, son tratados, pero muchos no se registran o notifican en los Programas Nacionales existentes.

En el Perú para el 2013 y 2014 de todos los casos notificados, 7,7% fueron casos de TB infantil (<15 años), similares a los resultados en la

región de las Américas en el 2012 (5,1%) (1,3) y el 2014 en el mundo (6%). Los casos nuevos de TB infantil en el Perú, se encuentra sin variaciones en los últimos 5 años, siendo aproximadamente una tasa de 30 por 100 mil menores de 15 años. La presentación de casos nuevos de TB infantil no tiene diferencia significativa entre niños y niñas. La relación entre niños por cada adulto afectado por esta enfermedad se ha reducido de manera progresiva durante los últimos diez años, encontrándose 8 niños por cada 100 enfermos adultos durante los 6 años últimos; durante los años 2001 a 2004, se reportaron de 10 a 13 niños por cada 100 adultos. El 54% de casos de TB Pulmonar en menores de 15 años se diagnosticaron con estudio baciloscópico (BK) negativo o sin esta prueba, situación diferente a los mayores de 15 años donde aproximadamente el 80 % de los casos se diagnosticaron con BK positivo. De acuerdo a datos de vigilancia epidemiológica correspondientes a los años 2013 y 2014, el 49.2% de casos menores de 15 años tuvieron contacto con pacientes con TB, mientras que en los mayores de 15 años alcanzó el 30%; sin embargo debemos tener en cuenta que en los menores de 5 años este porcentaje fue de 63%. El mayor porcentaje de los casos de TB MDR, han sido reportados en departamentos de la costa, Lima con el 83,1% y un 12 % en otros departamentos de la costa probablemente asociado a la alta incidencia de TB reportada en estos departamentos. Entre los años 2013 y 2014 se ha evidenciado casos confirmados de TB MDR, sobre todo en el grupo de 10 a 14 años (Ministerio de Salud-Dirección General de Epidemiología, 2016).

### 2.3.2. Etiología, patogenia y formas de presentación

El agente causal de la tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis* o también conocido como bacilo de Koch. Bacteria aerobia estricta, ácido-alcohol resistente, carece de movilidad, tiene crecimiento lento y es inactivada con los rayos ultravioleta y temperatura mayor a 60°C. Su transmisión es principalmente *aérea* (95% de los casos): ingresa al aparato respiratorio a través de las gotitas de Flugger, es expulsada cuando un enfermo con Tuberculosis pulmonar tose. Existen otras vías de ingreso al organismo, que son menos frecuentes: la *vía transplacentaria*, principalmente en los casos de tuberculosis miliar o genitourinaria de la madre, que puede ocasionar tuberculosis congénita; la *vía digestiva*, en casos de ingesta de leche no pasteurizada (*Mycobacterium bovis*); *cutáneo-mucosa*, cuando se inocula, de forma accidental, material contaminado con micro bacterias; y a través de la *inoculación vaccinal* y *diseminación sanguínea del BCG*. Posterior al ingreso por vía aérea, aproximadamente luego de 5 a 8 semanas (4 a 90 días), el *Mycobacterium tuberculosis* se desarrolla lentamente, sin impedimentos dentro de los macrófagos alveolares que se encuentran aún inactivos. Existe un solo foco de infección, ubicado en las partes medias e inferiores del pulmón, y puede, ocasionalmente, avanzar a los vértices y hacia otras partes del cuerpo (diseminación linfohematógena prealérgica). Se llama a este período “de incubación biológica”, que evoluciona desde el contagio hasta el inicio de la reacción inmunológica específica. Luego que se logra una carga bacilar suficiente, ocurre la “reacción inflamatoria” desencadenando la inmunidad celular, para frenar el crecimiento bacteriano (Comité Nacional de Neumología e Infectología, 2015)

Cuando ocurre la *primo infección tuberculosa*, se forma el complejo primario, que contiene el “chancro de inoculación, linfangitis y adenopatía satélite”. El chancro se ubica en cualquier parte del pulmón; pero mayormente lo encontramos en la periferia y en el pulmón derecho. Tiene un tamaño variable, muchas veces no es detectado en la radiografía. Cuando la necrosis es suficientemente intensa, suele quedar una calcificación. “La linfangitis” expresa la propagación de la infección a partir del chancro hacia los ganglios regionales. Mayormente el proceso de *primo infección* es controlado gracias a la inmunidad celular, quedando algunos bacilos viables, en estado latente, dentro del granuloma. Estos individuos no son enfermos, sin embargo, presentan riesgo de enfermar, por ello se les administra quimioprofilaxis. Casi el 10% de los adultos con infección y estado inmunitario normal, puede desarrollar una tuberculosis activa durante su vida; 50% en los dos primeros años post infección. En cuanto al riesgo de enfermarse: es mayor en lactantes (40%-50%) y menores de 5 años (15%-25%), disminuye entre los 5 y 10 años, y se incrementa en los adolescentes. La terminología “latente” se aplica para el período de incubación clínica que ocurre entre el periodo de infección y enfermedad tuberculosa. En esta etapa no se observa signos y síntomas de tuberculosis, solo se identifica por la reacción cutánea a la tuberculina. Si la respuesta del huésped ante la infección es inadecuada, aparece la enfermedad, manifestándose con la presencia de signos y síntomas, pero debe confirmarse cuando se aísla el *Mycobacterium tuberculosis* (Farga Cuesta & Caminero Luna, 2011)

Al fracasar los mecanismos inmunitarios puede desarrollarse la tuberculosis, luego de la primo infección: *tuberculosis primaria*. Algunas veces puede desarrollarse alguna forma grave (meningitis, tuberculosis miliar), sin embargo, lo más frecuente es que presente formas

neumoganglionares o pleurales. Lo realmente observado en la población general, es que el mayor número de tuberculosis se observan años después de una primo infección (**tuberculosis extra primaria o pos primaria**) debido a una reactivación endógena, asociado a cambios negativos del estado inmunitario, o cuando ocurre reinfección exógena por un nuevo contacto. Esta presentación, habitualmente es de forma cavitaria, con mayor riesgo de diseminar la infección por ser bacilífera. Esta forma de presentación es denominada **tuberculosis “tipo adulto”**, y que se observa en niños de la segunda infancia y adolescencia (Farga Cuesta & Caminero Luna, 2011).

### ***2.3.3. Diagnóstico de la Tuberculosis infantil***

Se define como caso de TB infantil a todo menor de 15 años con diagnóstico de TB pulmonar o extra pulmonar en el que se inicia tratamiento anti tuberculoso y puede ser:

#### ***Tuberculosis Infantil confirmada.***

Definida por un estudio bacteriológico positivo para *Mycobacterium tuberculosis* (baciloscopía, cultivo o prueba molecular positiva) o una muestra de tejido histológico compatible con TB.

### ***Tuberculosis infantil probable.***

Se define como la presencia de tres o más de los siguientes criterios: 1. Síntomas como tos, fiebre y pérdida de peso; 2. Exposición a un caso de TB infecciosa activa; 3. Prueba de tuberculina o PPD positiva; 4. Hallazgos en radiografía de tórax compatibles de TB activa; 5. Evidencia por otros exámenes de apoyo al diagnóstico, en asociación con síntomas y signos (Ministerio de salud, 2013).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que todo caso de tuberculosis requiere aislamiento del Bacilo de Koch, que no es aplicable en niños, ya que un alto porcentaje de infectados tienen baciloscopías negativas (Farga Cuesta & Caminero Luna, 2011).

Por ello, el diagnóstico de tuberculosis en la infancia se basa, habitualmente, en una fuerte presunción, que surge de la suma de elementos menos específicos que la identificación bacteriológica.

### ***Tuberculosis Perinatal o congénita.***

Todo recién nacido, hijo de madre con TB, debe ser evaluado clínicamente buscando detectar signos de infección perinatal y debe remitirse la placenta para estudio histopatológico y cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*. Si existe sospecha de TB congénita, debe solicitarse estudios de radiografía de torax, toma de muestras para baciloscopías y cultivos (Aspirado gástrico, aspirado endotraqueal, secreciones, líquido cefalorraquídeo, sangre y otros según corresponda). (Ministerio de salud, 2013)

### ***2.3.3.1 Criterio Epidemiológico.***

Se evalúa a través de la anamnesis, que es un elemento esencial en cualquier proceso diagnóstico y mucho más importante en Pediatría (Comité Nacional de Neumología e Infectología, 2015. Argentina).

Debemos investigar:

#### ***Antecedentes personales.***

En niños, investigar el antecedente de vacunación con BCG, que **no descarta tuberculosis**. Se debe interrogar sobre pruebas tuberculínicas previas, en busca de primo infección no tratada o viraje tuberculínico. Si recibió tratamientos antituberculosos o quimioprofilaxis previos, se debe determinar la fecha, las drogas, la duración, las intolerancias, los abandonos o las interrupciones. Debemos evaluar factores de riesgo de inmunodepresión: enfermedades, como sarampión, varicela o coqueluche (en los últimos 3 meses), diabetes, desnutrición, inmunodepresión congénita o adquirida, enfermedades oncológicas, tratamiento prolongado con corticoides, inmunomoduladores o inmunosupresores.

#### ***Antecedentes de contacto.***

El contagio intrafamiliar está altamente demostrado, por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el estudio de contactos como un método muy importante para detectar la enfermedad, especialmente en niños. Es decir a partir de un caso en adulto, buscar a todos los niños con quienes tuvo contacto. Así mismo, al detectar un niño, debemos buscar un adulto bacilífero. En los países de alta prevalencia no



solo debe considerarse los contactos intradomiciliarios, sino también en la comunidad. En los casos de TB infantil MDR, este criterio es muy importante para la decisión diagnóstica.

Los contactos directos de pacientes con BK positivo tienen mayor riesgo de infección, más aún si estos son intradomiciliarios, esta condición es agravada por el hacinamiento y pobre ventilación. En estas situaciones, el riesgo de infección puede llegar hasta un 60%. Esta enfermedad afecta mayormente a las poblaciones cerradas: familias, prisiones, acuartelados, asilos y otros. Considerando que el bacilo se inactiva rápidamente con la radiación ultravioleta, el riesgo de contagio disminuye en espacios abiertos.

La Norma Técnica de Salud del MINSA del Perú, año 2013, para la atención de los enfermos por Tuberculosis, resume el estudio epidemiológico y considera como grupo de alto riesgo para TB infantil (incluye a TB infantil drogo resistente) a los siguientes:

- Contactos de pacientes con TB pulmonar BK(+)
- Contacto de pacientes con TB MDR
- Niños de 0 a 5 años
- Pacientes que tienen Infección por VIH
- Pacientes con desnutrición severa

#### ***2.3.3.2. Criterio clínico.***

Debemos tener en cuenta que las personas con infección por tuberculosis no significan que padece la enfermedad, por tanto, son asintomáticos. Los

casos de TB pulmonar infantil pueden estar asintomáticos o con poca sintomatología.

En el **recién nacido**, el cuadro clínico no es específico, generalmente, presentan compromiso multiorgánico. Este grupo de pacientes son vulnerables para desarrollar un cuadro grave con diseminación rápida, semejando una sepsis, por ello, el antecedente epidemiológico es fundamental como criterio de sospecha diagnóstica. Es difícil diferenciar una tuberculosis congénita con una neonatal, sin embargo, su manejo es igual. Los síntomas incluyen:

- Decaimiento
- Alza térmica
- Inapetencia.
- Bajo peso al nacimiento
- Pobre ganancia ponderal.

Pueden presentar cuadros de distress respiratorio, neumonía sin o con pobre respuesta al tratamiento, crecimiento hepático y esplénico, crecimiento ganglionar, distensión abdominal, líquido en espacio peritoneal o un patrón clínico relacionado a “sepsis neonatal” y TB diseminada.

En el **pre escolar y lactante**, la sintomatología que presentan mayormente son:

- Fiebre
- Ganancia ponderal inadecuada.

- Decaimiento
- Cuadros respiratorios.

Estas manifestaciones dependerán de la presentación clínica y extensión de la afectación pulmonar. En la TB primaria, al inicio no muestran signos o síntomas, sin embargo cuando existe crecimiento de ganglios mediastinales, puede observarse cuadro clínico asociados a obstrucción en la vía aérea: tos más sibilancias.

La presentación de TB primaria en **escolares y adolescentes** pueden ser similares a la de los adultos, mostrando el síndrome de impregnación bacilar:

- Tos
- Decaimiento
- Pérdida del apetito
- Sudoración por las noches
- Pérdida en el peso
- Febrículas
- Signos de cavidad a nivel pulmonar y expectoración con sangre.

Suelen tener BK en esputo positiva, por lo cual es recomendable usar mascarilla de protección. Pero debemos considerar que, hay pacientes se presentan a consultar con pocos síntomas, como tos de larga data o pérdida de peso.

### **2.3.3.3. Criterio Radiológico.**

La *radiografía de tórax* es una herramienta muy útil para el diagnóstico de TB en niños. En la tuberculosis primaria, se observan, con frecuencia, adenopatías intratorácicas, sobre todo, de los grupos mediastínicos anteriores, peris traqueales e hiliares. Estas pueden ser muy ostensibles o apenas detectables. La radiografía de tórax de perfil es sumamente útil para evaluar este compromiso. Con la progresión del foco ganglionar, puede observarse obstrucción total de la vía aérea y colapso del parénquima (atelectasia) u obstrucción parcial con efecto valvular e hiperinsuflación.

La enfermedad pulmonar tipo adulto que suele observarse en niños mayores y adolescentes se caracteriza por presentar lesiones que predominan en los lóbulos superiores con tendencia a la formación de cavernas y diseminación por el árbol bronquial hacia los campos inferiores.

La *Tomografía axial computarizada* puede realizarse en pacientes sintomáticos con radiología dudosa o no concluyente. Si se desea explorar el mediastino para buscar adenopatías, debe suministrarse contraste intravenoso.

La ecografía es útil para el estudio de serosas (pleura, pericardio, peritoneo) y de compromiso ganglionar.

#### **2.3.3.4. Criterio inmunológico.**

La prueba del PPD es un procedimiento cuantitativo para medir la respuesta de hipersensibilidad retardada a las proteínas de *Mycobacterium tuberculosis*. Nos sirve para determinar que existió un contacto previo de la persona con la bacteria. Se utiliza para:

- Diagnóstico de infección por el *Mycobacterium tuberculosis*.
- Como ayuda para diagnosticar la TB.
- Diagnóstico de infección por el bacilo de la TB en un grupo de personas.

Para la aplicación de la prueba de tuberculina no es necesario tener en cuenta el antecedente de vacunación BCG, la lectura debe realizarse entre 48 y 72 horas post aplicación. En la lectura se considera la induración (pápula) para determinar la reactividad; no debe considerarse el área de enrojecimiento o eritema. Se medirá el diámetro transversal, respecto al eje del brazo, la cual se medirá en milímetros. Ver Tabla 1.

- La técnica debe ser rigurosa y realizarse por personal entrenado para conseguir resultados óptimos (Comité Nacional de Neumología e Infectología, 2015. Argentina)

**Cuadro 1** Valores de positividad para interpretar el PPD en niños

PPD menor a 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutridos</li> <li>• Niños de madres enfermas con tuberculosis</li> <li>• Infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana</li> <li>• Otros problemas de deficiencia inmunológica</li> </ul>
PPD más 10 mm	• Demás niños

*Fuente.* Norma Técnica N° 104 - MINSA/DGSP V.01 – 2013

#### **2.3.3.5. Criterio microbiológico.**

En los niños con sintomatología respiratoria o con lesión radiológica pulmonar se deben tomar dos muestras de esputo sea directo o a través del aspirado gástrico, para baciloscopia y cultivo. (Ministerio de salud, 2013)

En ocasiones son necesarias técnicas alternativas para obtener muestras adecuadas como la inducción del esputo, mediante la nebulización de suero salino hipertónico, el aspirado gástrico o la fibrobroncoscopia. En niños, la dificultad de la obtención de una correcta muestra respiratoria es aún más dificultosa y la norma es que no se dispone de muestra si no es a través de alguno de estos métodos. Diversos estudios han demostrado para el aspirado gástrico, una sensibilidad, respecto a la positividad del cultivo, entre un 40% y un 11%. (Brown M, 2007).

El diagnóstico de certeza de tuberculosis se realiza mediante el hallazgo del bacilo en el órgano afectado. Debido a que la enfermedad en edades pediátricas suele ser paucibacilar, la baciloscopía puede ser negativa, y el mayor rendimiento diagnóstico se obtiene con el cultivo.

### **Baciloscopía directa.**

La muestra de esputo y otras muestras extrapulmonares debe ser procesada por el método de Ziehl – Neelsen. El informe de resultados de la baciloscopía debe seguir los criterios detallados en el cuadro 2.

**Cuadro 2** Interpretación de resultados de pruebas baciloscópicas en esputo

<b>Resultados microscópicos</b>	<b>Informe baciloscópico</b>
Sin evidencia de BAAR(*) observando en cien campos.	Muestra Negativa (-)
1 a 9 BAAR(*) observados en cien campos (10-99 bacilos en cien campos).	Nº exacto de bacilos en cien campos (se denomina paucibacilar)
Menor a 1 BAAR(*) en promedio por campo al observar en cien campos.	Muestra con BK (+)
De 1 hasta 10 BAAR(*) por campo, observados en cincuenta campos.	Muestra con BK (++)
Mayor de 10 BAAR(*) por campo al observar en veinte campos.	Muestra BK (+++)

*Fuente.* NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01 – 2013

\*Bacilo ácido alcohol resistente

### ***Cultivo para *Mycobacterium tuberculosis*.***

Método que garantiza el diagnóstico y permite la identificación del bacilo. Este método tiene la mayor sensibilidad para detectar el *Mycobacterium tuberculosis*, para obtener un resultado positivo únicamente requiere entre 10 a 100 bacilos/ml en la muestra.

En el Perú se utilizan los siguientes métodos de cultivo: en medios sólidos Lowenstein — Jensen, Ogawa y agar 7H10; sistemas automatizados en medio líquido MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) y la prueba MODS (Microscopic observation Drug Susceptibility).

### ***Cuadro 3 Razones para solicitar cultivo de *Mycobacterium tuberculosis****

a. Ayuda diagnóstica:	b. Para controlar respuesta al tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En paciente con tos y flema mas de 15 días con BK (-) y placa radiográfica de tórax sospechosa de TB.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestras correspondientes a enfermos con BK (+) persistente, en el segundo mes de tratamiento, recibiendo fármacos de primera línea.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados paucibacilares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cada control mensual de los casos con TB resistente (MDR, XDR y otro tipo de resistencias).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestras de tejido extra pulmonar, donde se sospecha tuberculosis.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En casos de niños, todas las muestras se remitan para el cultivo y si el resultado fuera positivo deberá realizarse la prueba de sensibilidad.</li> </ul>	
c. En pruebas de sensibilidad indirecta: con muestras pulmonares o extra pulmonares.	
<i>Fuente.</i> NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01 - 2013	



#### ***2.2.3.6. Diagnóstico de tuberculosis resistente.***

##### ***A. Pruebas rápidas utilizadas en el diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR).***

###### **a. Prueba MODS**

Prueba fenotípica para tamizaje directo, utilizando muestras de esputo con BK positivo o negativo, se indica antes o durante el tratamiento. Detecta el *Mycobacterium tuberculosis* y evalúa su resistencia a isoniácida y rifampicina.

###### **b. Prueba de Nitrato Reductasa (Griess).**

Prueba fenotípica que tamiza de manera directa y es realizada desde las muestras de esputo con baciloscopía positiva. Determina la sensibilidad isoniácida y rifampicina.

###### **c. Sistema automatizado en medio líquido MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube)**

Este sistema puede evaluar la sensibilidad de los medicamentos de primera línea: isoniácida, rifampicina, estreptomycin, etambutol y pirazinamida. Puede realizarse en muestras de esputo, aspirado bronquial aspirado gástrico, líquidos corporales (a excepción de sangre y orina), por tanto, se recomienda para:

- Diagnóstico en pacientes de 0 a 15 años.
- Diagnóstico en personal y alumnos en centros de salud.

- Diagnóstico en pacientes que tienen co - infección VIH-SIDA.
- Diagnóstico en pacientes con enfermedades asociadas a inmunodeficiencia.
- Diagnóstico de enfermedad tuberculosa en el SNC y otras muestras extra pulmonares.

d. **Prueba molecular con fragmentos de ADN.**

Este procedimiento detecta mutaciones que generan resistencia a isoniacida y rifampicina.

Indicaciones:

- Para determinar de manera directa, la resistencia a Isoniacida y Rifampicina e identificar el *Mycobacterium tuberculosis* en los casos con BK (+), en esputo, previo o durante su tratamiento.
- Para determinar, de manera indirecta la sensibilidad a isoniacida y rifampicina e identificar el *M. tuberculosis* en los casos de TB pulmonar o extra-pulmonar con cultivo positivo.

Podría identificar fragmentos de ADN correspondientes a bacilos muertos, luego de una terapia eficaz, por lo cual no se utiliza para el monitoreo de respuesta al tratamiento anti tuberculoso. En drogas de segunda línea se indica para determinar TB XDR cuando son pacientes multitratados, casos que fracasan a tratamientos con drogas de segunda línea y en pacientes contactos de TB XDR.

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es una de las pruebas moleculares que se utiliza para detección de tuberculosis y se realiza sobre el ADN purificado directamente de los especímenes clínicos, sin necesidad de realizar un cultivo. Pueden analizarse muestras de expectoración, lavados bronquiales, jugo gástrico, derrames pericárdicos, derrames pleurales, líquido de ascitis, líquido cefalorraquídeo, orina y en general de casi cualquier fluido o tejido corporal donde se sospeche que se encuentra la bacteria. La sensibilidad de la PCR en estos especímenes es del 83-94%, la especificidad del 98-100%, el valor predictivo positivo es de 86-100% y el valor predictivo negativo de 96-98% comparados con el diagnóstico por cultivo

***B. Pruebas convencionales para determinar sensibilidad de medicamentos de primera y segunda línea.***

Las pruebas de sensibilidad (PS) convencionales a medicamentos anti-tuberculosis de referencia en el Perú son:

**a. Método de las proporciones en agar en placa (APP) para medicamentos de primera y segunda línea.**

Las indicaciones son:

- En pacientes, en quienes a través de PS rápida o convencional se determinó resistencia a isoniacida o rifampicina o para ambas drogas (TB MDR), previo o en el proceso de tratamiento.

- En pacientes con TB resistente que reciben drogas de segunda línea pero que muestran una mala respuesta bacteriológica y clínica.

**b. Método de proporciones indirecto en medio Lowenstein- Jensen en drogas de primera línea**

Está indicada a partir de cultivos de micobacterias positivas de casos de TB extrapulmonar y en los casos de TB pulmonar frotis negativo cultivo positivo, donde no se disponga de la prueba MODS o la prueba molecular a partir del cultivo por sondas de ADN.

**2.3.3.7. Otros métodos diagnósticos.**

- **Serológico:** *Interferon Gamma Release assays (IGRAs)* se basan en la medición de interferón gama producido por linfocitos T sensibilizados frente a *Mycobacterium tuberculosis* o en la determinación del número de células que lo producen. Miden la respuesta inmune a antígenos específicos del *M. tuberculosis*. Un resultado de IGRA positivo no diferencia la infección de la enfermedad tuberculosa, y un resultado negativo tampoco la descarta. No ha demostrado ventajas para el diagnóstico de tuberculosis con respecto a la PPD.
- **Identificación de adenosin deaminasa (ADA):** Muestra la existencia de linfocitos T activados productores de la enzima adenosin deaminasa. Dado que la prueba no detecta ningún componente específico del bacilo ni de la respuesta inmune, solo puede ser utilizada como un complemento de los resultados de otros exámenes clínicos y bacteriológicos. Un valor

elevado de ADA en una muestra de *líquido pleural* claro con predominio de linfocitos puede contribuir al diagnóstico de tuberculosis.

#### **2.3.4 Tuberculosis extra pulmonar.**

Corresponden al 15% al 20% de todas los casos de tuberculosis; se incrementa en los casos asociados con VIH/sida. Se afecta más frecuentemente a nivel pleural, ganglionar y menos frecuente: meníngea, miliar, abdominal y osteoarticular. Muchas veces van asociadas a tuberculosis pulmonar en actividad en diferente magnitud o de lesiones residuales. Su sintomatología general son similares a las de un cuadro pulmonar y otros de acuerdo a su localización específica:

- Crecimiento de ganglios sin dolor, presentando o no fistula.
- Deformación de la columna vertebral.
- Inflamación meníngea con líquido claro e incremento en la presión intracraneana.
- Efusión intrapleural.
- Efusión intrapericárdico.
- Crecimiento de abdomen con ascitis.

Las formas extra pulmonares tienen poca cantidad de bacilos, por tanto hay menor probabilidad de confirmación bacteriológica, respecto a las de localización pulmonar. Por ello juegan un rol importante los estudios anátomopatológicos y otras como la prueba de ADA.

### ***2.3.5 Tuberculosis Resistente.***

Este cuadro, generalmente está asociado a la utilización o administración incorrecta de los fármacos antituberculosos.

- Administración de esquemas de tratamiento incompleto
- Dosis o tiempo de tratamiento incorrecto
- No hay disponibilidad de medicamentos indicados
- Mala calidad de los fármacos

Estos cuadros son más comunes en las personas que:

- Son irregulares al tratamiento o lo reciben de manera incompleta
- Recaídas por tuberculosis
- Procedencia de regiones con alta prevalencia de TBMDR
- Contactos de pacientes con TB MDR

#### ***a. Clasificación de la Tuberculosis resistente.***

- ***Tuberculosis multidrogo resistente (TBMDR).***

Sigue siendo un problema de Salud Pública, en crecimiento en el mundo; operacionalmente se considera así cuando se identifica resistencia in vitro al menos a isoniacida y rifampicina. Existe cada día un número mas significativo de pacientes infantiles, pero su diagnóstico y la elección del tratamiento es mas complicado que la del adulto.

- ***Tuberculosis extremadamente resistente (XDR TB, por sus siglas en inglés).***

Es un tipo poco común de tuberculosis multirresistente que es resistente a la isoniazida y a la rifampina, así como a todas las fluoroquinolonas y a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (p. ej., amikacina, kanamicina o capreomicina). Debido a que la tuberculosis extremadamente resistente es resistente a los medicamentos más poderosos contra la tuberculosis, los pacientes que tienen este tipo de afección solo cuentan con opciones de tratamiento que son mucho menos eficaces. La tuberculosis extremadamente resistente es motivo de preocupación particular para las personas con infección por el VIH u otras afecciones que pueden debilitar el sistema inmunitario. Si estas personas contraen la infección de tuberculosis, tienen más probabilidades de que se produzca la enfermedad y un mayor riesgo de morir a causa de esta.

- ***Otras situaciones de Tuberculosis drogoresistente***

Son los casos donde existe resistencia a fármacos anti-tuberculosos pero no cumplen criterio de TB MDR. Estos pueden clasificarse en:

- **TB monorresistente:** Cuando existe resistencia únicamente a un fármaco anti-tuberculoso, determinado por la prueba convencional.
- **TB poli resistente:** Paciente identificado por prueba convencional, con resistencia a más de un fármaco anti-tuberculoso, pero no cumple criterios par TB MDR.

### 2.3.6 Tuberculosis infantil: Tratamiento.

Para lograr el éxito deseado es necesario realizar un acertado diagnóstico, elegir el esquema de tratamiento adecuado, una correcta dosificación de medicamentos y garantizar su cumplimiento. Para ello el tratamiento debe ser adecuadamente supervisado. Debe estimularse y facilitar la adherencia, siendo esto también un elemento muy esencial para el éxito.

En situaciones de TB infantil, contactos de paciente con TB resistente, es necesario:

- Tomar muestras para BK, cultivo, estudio de sensibilidad rápida y sensibilidad convencional.
- Evaluación del paciente por el médico consultor.
- Comenzar tratamiento empírico según el esquema que se administra al caso índice.
- De acuerdo a los resultados de sensibilidad y evolución clínica deberá reevaluarse.

Los medicamentos utilizados en la terapia antituberculosa se ordenan en la siguiente manera:

- **Fármacos de primera línea.**

Son los más importantes utilizados en la terapéutica de la TB, siendo estas: isoniacida (H), rifampicina (R), estreptomycin (S), pirazinamida (Z) y etambutol (E). La H y R son los fármacos considerados como las más efectivas y ayudan a prevenir la emergencia de cepas resistentes. Sin embargo, en algunas situaciones especiales, ambos fármacos deben considerarse en el esquema inicial.



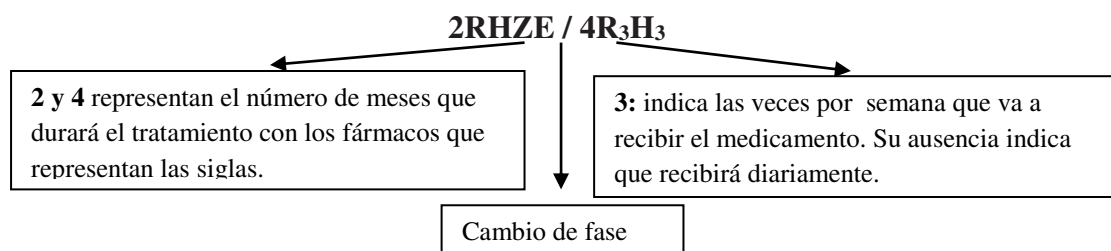
- **Medicamentos de segunda línea.**

Tienen actividad ante el *Mycobacterium tuberculosis*, su uso es limitado en combinación con fármacos de primera línea y para sustituir aquellos que no demostraron eficacia. Poseen mayor toxicidad y son de costo superior a los medicamentos de primera línea. Excepto por las fluoroquinolonas, tienen inferior actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* comparada a los fármacos de primera línea. Se utilizan a pesar del riesgo de aparecer resistencias con facilidad, por ello requieren un seguimiento minucioso por parte del especialista.

### ***Esquemas de tratamiento***

Se clasifican de acuerdo a la sensibilidad del caso (Fuente: NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01). Perú 2013

❖ **Esquema primario:** Para los casos de tuberculosis sensible o nueva



Siglas: H: Isoniacida R: Rifampicina E: Etambutol Z: Pirazinamida

**Figura 1 Nomenclatura de esquema para Tuberculosis sensible.** Fuente: NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013

<b>Primera Fase:</b> Diario durante 2 meses (HREZ) por 50 dosis
<b>Segunda Fase:</b> Tres veces por semana durante 4 meses (H3R3) por 54 dosis

*Figura 2 Esquema para adultos y niños. Fuente: NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013*

**Cuadro 4** Dosificación de fármacos de primera línea en menores de 15 años

	1ra Fase Todos los días		2da Fase 3 días / semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis diaria máxima	Dosis (mg/Kg)	Dosis Por toma máxima
Isoniacida (H)	10 (10 -15)	300 mg	10 (10-20)	900 mg
Rifampicina(R)	15 (10-20)	600 mg	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida(Z)	35 (30-40)	1500 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1200 mg		

*Fuente. Fuente: NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013*

- Durante ambas fases no exceder la dosis máxima recomendada
- Administrar de lunes a sábado, 50 dosis todos los días, por 2 meses, en la primera fase.
- En la segunda administrar, **tres veces por semana un total de 54 tomas:** interdiario de lunes a sábado, por 4 meses.

### ❖ Esquema Estandarizado.

Se utiliza en pacientes que tienen criterios de riesgo para TB MDR y en aquellos que por gravedad de su estado, no es posible obtener resultados de sensibilidad por prueba rápida o convencional para iniciar el tratamiento.

**Cuadro 5** Esquema Estandarizado

Primera Fase: Durante 6-8 meses (EZLfxKmEtoCs) / diario
Segunda Fase: Durante 12-16 meses (EZLfxEtoCs) / diario
<i>Fuente. Fuente: NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013</i>

### ❖ Esquemas Empíricos.

Indicados en los siguientes casos:

- TB resistente determinado por PS rápida.
- TB resistente solo a medicamentos de primera línea determinado en PS convencional.
- Contacto intradomiciliario de paciente con TB resistente y que por la gravedad clínica en que se encuentra, no es posible esperar resultados de la PS rápida o convencional para el inicio de la terapia. Para esta situación el tratamiento tendrá como referencia, el que recibe el caso índice.

**Cuadro 6** Esquemas empíricos para TB resistente según PS rápida a H y R

<b>Prueba de sensibilidad rápida</b>	<b>Tratamiento recomendado</b>	<b>Duración</b>	<b>Observación</b>
H resistente	2 (REZLfx)/7 (RELfx)	Todos los días	Estos tratamientos deberán ajustarse con los resultados de sensibilidad a drogas de primera y segunda línea
		excepción	
		domingos	
R resistente	6 - 8 (HEZLficKmEtoCs) / 12 (HEZLfxEtoCs)	Por nueve meses	
		Todos los días	
		excepción	
H y R resistente (TB MDR)	6 - 8 (EZLfxKmEtoCs) / 12 - 16 (EZLfxEtoCs)	domingos	
		12 a 18 meses	
		Todos los días	
		excepción	
		domingos	
		18 meses a más	

*Fuente. Fuente:* NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013

### ❖ Esquemas Individualizados.

Indicados en pacientes con TB resistente confirmados por prueba de sensibilidad convencional a fármacos de 1ra y 2da línea.

- **En TB mono o poli resistente:** los esquemas individualizados se darán diariamente de lunes a sábado.

**Cuadro 7** Esquemas para tuberculosis mono o poli resistente

Patrón de Resistencia	Esquemas (diario)	Duración (N° de meses)
H	2RZELfx/7RELfx	9
H+S	2RZELfx / 7RELfx	9
H+E	2RZLfxS / 7RZLfx	9
H+E+S	2RZLfxKm / 7RZLfx	9 - 12
H+Z	2RELfxS / 7RELfx	9 - 12
H+E+Z	3RLfxEtoS /15 RLfxEto	18
Z	2RHE / 7 RH	9
E	2RHZ / 4 RH	6
R	3HEZLfxKm/9HEZLfx	12 - 18
Otras	De acuerdo a evaluación del médico consultor	
Combinaciones	y el CRER / CER – DISA	

*Fuente:* NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013

○ **En casos TB MDR/XDR infantil.**

En los casos que se cuente con resultados de sensibilidad se utilizan los criterios antes mencionados para el tratamiento y en aquellos en quienes ingresan por TB MDR probables (Sin confirmación bacteriológica), el esquema de tratamiento se elabora similar al caso índice.

**Cuadro 8** Tiempo de inicio de tratamiento de los esquemas antituberculosos luego del diagnóstico

<b>Esquema para:</b>	<b>Indicación</b>	<b>Tiempo de inicio de tratamiento</b>
TB sensible	Médico tratante	Dentro del primer día
TB resistente *:	Consultor médico	Antes de las 2 semanas luego del diagnóstico.
Estandarizado	de la Microrred /Red u	
Empírico	Hospital	
Individualizado		
TB XDR	Médico tratante de la UNET hospitalario	Antes de las 2 semanas luego del diagnóstico.
Esquemas modificados	Médico consultor	Antes de las 2 semanas Luego de ocurrido la condición especial

*Fuente:* NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013

### 2.3.7. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos.

**Cuadro 9** Reacciones adversas (RAM) a medicamentos antituberculosos

<b>Fármacos de Primera línea</b>	<b>Formas de RAM</b>
Isoniacida	Aumento de TGO/TGP, hepatitis, alteraciones neurológicas periféricas, alteraciones dérmicas.
Rifampicina	Aumento de transaminasas, incremento transitorio de bilirrubinas, hepatitis tipo colestásica, anorexia, alteraciones digestivas (náuseas y vómitos), alteraciones dérmicas.
Pirazinamida	Hepatitis, síntomas digestivos, dolores articulares, mialgias aumento de la uricemia, reacciones dermatológicas.
Etambutol	Neuritis retrobulbar, neuropatía periférica, reacciones dérmicas.
Estreptomicina	Toxicidad vestibular — coclear y renal dosis dependiente.
<b>Fármacos de segunda línea</b>	
Cicloserina	Cefalea, insomnio, alteraciones de conducta, depresión, psicosis, convulsión, vértigo, irritabilidad, ansiedad.
Etionamida	Alteraciones digestivas (nauseas, vómitos, dolor abdominal), hepatitis, hipotiroidismo.
Aminoglucósidos (Amikacina, Kanamicina), Capreomicina	Dolor en sitio de aplicación, hipokalemia e hipomagnesemia, toxicidad renal, toxicidad vestibular y coclear, adormecimientos.
Ácido p-amino salicílico	Nauseas, vómitos, dolor abdominal, hepatitis, hipotiroidismo, síndrome de malabsorción.
Fluoroquinolonas	Mayormente se toleran bien, artralgias, mialgias, alteraciones digestivas, prolongación del intervalo QT (moxifloxacino).

*Fuente:* NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013

### ***2.3.8 Prevención.***

#### **❖ Prevención primaria**

1. Busca realizar actividades para reducir el riesgo de infectarse por el bacilo de la TB en una población en riesgo:
  - i. Educar e informar a al enfermo con tuberculosis acerca de:  
Utilización de mascarilla, cubrir boca y nariz cuando tose, estornuda o ríe, así como la manera a desechar el papel utilizando el lugar adecuado.
  - ii. Implementar estrategias para controlar la infección en las instituciones de salud, albergues y en el domicilio del enfermo, promoviendo una adecuada circulación de aire.
2. Aplicación de BCG al 100% de recién nacidos.
3. Controlar infecciones y garantizar la aplicación de medidas de bioseguridad en tuberculosis en todos los establecimientos de salud.
4. Garantizar la búsqueda activa del Sintomático respiratorio, en todas las áreas de atención de pacientes y las muestras para baciloscopías deben ser priorizadas en cuanto a la emisión de sus resultados.



### ❖ **Prevención secundaria**

1. Fortalecer actividades para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano en todos los casos con BK positivo
2. Debe realizarse el seguimiento de contactos de pacientes con TB en todas sus formas, de manera activa.

**Cuadro 10** Indicaciones de terapia preventiva con Isoniacida (TPI), previo descarte de TB

- 
- Contactos de paciente con TB pulmonar menores de 5 años. Sin considerar el resultado de BK en esputo del caso enfermo y resultado de PPD del niño.
  - Contactos de pacientes con TB pulmonar, entre 5 y 19 años y PPD igual o mayor a 10 mm.
  - Pacientes con infección por VIH.
  - Conversión en menos de 2 años del PPD en personal de salud y de centros penitenciarios.
  - La TPI debe valorarse cuidadosamente en personas con diagnóstico de TB latente con factores de riesgo: insuficiencia renal crónica, neoplasias de cabeza y cuello, enfermedades hematológicas malignas, tratamiento prolongado con corticoides o inmunosupresores, silicosis, diabetes mellitus, gastrectomizados, candidatos a trasplante y personas con imagen de fibrosis residual apical en la radiografía de tórax quienes nunca recibieron tratamiento para TB.
- 

❖ *Fuente:* NTS N° 104 - MINSA/DGSP V.01-Perú 2013

❖ **Prevención terciaria.**

1. Se relaciona con las actividades orientadas a rehabilitar a las personas enfermas con tuberculosis y que tienen complicaciones que dejan secuelas físicas, para mejorar su calidad de vida.
2. Algo muy importante es considerar la rehabilitación respiratoria como parte de la atención.
3. La reinserción laboral también es muy importante para recuperar sus actividades productivas, con un mejor cuidado para evitar exposiciones de nuevo riesgo de enfermar.

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### ***1.5 Tipo y diseño de investigación***

- Diseño no experimental, transversal correlacional-causal, retrospectivo

### ***3.2 Unidad de análisis***

Paciente con diagnóstico de tuberculosis infantil drogo resistente.

### ***3.3 Población de estudio***

Pacientes diagnosticados con tuberculosis infantil durante los años 2011 a 2015 en la Red Lima Este Metropolitana la cual cuenta con 72 establecimientos de salud que están distribuidos en los distritos de Santa Anita, El Agustino, Ate, Chaclacayo, Lurigancho-Chosica, La Molina y Cieneguilla. Sus establecimientos son de primer nivel de atención de salud y cuentan con áreas donde se realiza el proceso de atención básica de la TB. Los casos sospechosos de TB infantil son referidos a los hospitales de Chosica, Huaycán, Vitarte, Hipólito Unanue e Instituto de Salud del Niño.

### ***3.4 Tamaño de muestra***

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Ingresando al estudio la totalidad de casos con criterios de inclusión.

### ***3.5 Selección de muestra***

Se realizó según los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:**

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis infantil Drogo resistente notificados en la Red Lima Este Metropolitana, durante los años 2011-2015.

**Criterios de exclusión:**

- Registros clínicos incompletos o inexistentes en los establecimientos
- Pacientes que no correspondan al establecimiento de la Red Lima Este Metropolitana.

***3.6 Técnicas de recolección de datos***

1. Se solicitó autorización del Director ejecutivo y al responsable de la ESNTB en la Unidad técnica del Ministerio de salud y de la Red Lima Este Metropolitana, para realizar la revisión documental correspondiente.
2. Se realizó una revisión documental:
  - a. Se revisó la matriz del registro médico electrónico de la Unidad Técnica de Tuberculosis, obteniendo datos de pacientes con diagnóstico de tuberculosis infantil y que recibieron drogas de segunda línea y su distribución en los establecimientos de la red de salud Lima Este Metropolitana.

- b. Se realizó la visita de 36 establecimientos de salud de la Red Lima Este Metropolitana, donde se recogió la información revisando las historias clínicas de acuerdo a la información recogida del registro médico electrónico de la Unidad Técnica de Tuberculosis, en cada establecimiento de salud, según correspondía.
3. El instrumento de recolección de datos utilizado fue un Formulario de Informe de Caso (FIC), previamente validado a través del juicio de expertos, analizando su concordancia a través del índice de Kappa. (Ver Anexo 2)
4. El formulario de informe de caso (FIC) permitió la recolección de datos ordenados de la siguiente manera:
  - a. Características epidemiológicas: considera edad, sexo, distrito de procedencia, forma de diagnóstico, cicatriz de BCG, tratamiento previo, antecedente de contacto y características del contacto.
  - b. Características clínicas: considera signos y síntomas, pruebas diagnósticas (bacteriológica, radiológica e inmunológica), reacciones adversas a medicamentos, pruebas de sensibilidad y resultados de tratamiento.
5. Análisis e interpretación de la información:

- a. Los datos recolectados se ingresaron en una base electrónica, a través del programa SPSS V24.
- b. Mediante el uso de la estadística descriptiva se evaluaron los valores obtenidos por las diferentes categorías de las variables del estudio.
  - i. Para el análisis de los datos epidemiológicos y clínicos se utilizaron las tablas de distribución de frecuencias y se graficaron mediante histogramas.
  - ii. Se realizó un análisis no paramétrico utilizando la prueba de Chi cuadrado( $X^2$ ) para evaluar asociación entre variables categóricas. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como nivel de significancia estadística.
  - iii. Los análisis estadísticos se realizaron en el programa SPSS 24.

### **3.8 Consideraciones *Éticas***

En el presente estudio no se ha incurrido en riesgo alguno para el paciente ya que no se trabajó directamente con ellos, solo se revisaron las historias clínicas.

La información recolectada de historias clínicas fue vaciada a un Formulario de Informe de Caso, utilizando una codificación para cada caso, no se incluyó por ninguna razón los datos personales del paciente (Nombre, ni otro dato que lo pudiera identificar). Solo el investigador conoce esta información que estará encriptado y codificado en una base de datos manejados única y exclusivamente por el investigador

Sin embargo, por las características de la información, aun cuando no hay riesgos, el estudio fue sometido a la revisión, evaluación y aprobación del comité de ética de la Dirección de Salud IV Lima este.

Así mismo, teniendo en cuenta que se recolectó información a partir de las historias clínicas y siendo este un documento médico legal, se hizo una declaración jurada de confidencialidad de los datos obtenidos.

Toda la información recolectada para este estudio será eliminada luego de un año de finalizado el estudio.

## **CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Presentación de resultados**

Se identificaron en la base electrónica de la ESNPCT 96 casos de TB infantil que recibieron drogas de segunda línea, en los 6 distritos seleccionados, durante el periodo de estudio, que correspondían a 36 establecimientos de salud, las cuales fueron visitados. Solo se accedió a los registros clínicos (historia clínica y tarjetas de tratamiento) en 82 casos (85%), quienes fueron considerados en el análisis final. Cinco casos no correspondían a la jurisdicción seleccionada para el estudio y en nueve no se pudo disponer de las historias clínicas al momento de la recolección de datos.

La población evaluada estuvo compuesta por 47 varones (57%) y 35 mujeres (43%). Respecto a la edad se encontró una mediana de 8 años y un rango inter-cuartil (RIQ) entre 4 - 12 años, para todo el grupo, y 8,5 años (RIQ: 3 – 12) para los varones y 8 años (RIQ: 4 – 12) para las mujeres.

**Cuadro 11** Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis infantil droga resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú

		< 5 años N°(%)	5 a 9 años N°(%)	10 a 14 años N°(%)	Total N°(%)
Total		26(31)	21(26)	35(43)	82(100)
Sexo	Masculino	15(58)	12(57)	20(57)	47(57)
Procedencia	Santa Anita	4(15)	3(14)	5(14)	12(15)
	El Agustino	11(42)	4(19)	15(43)	30(37)
	Ate Vitarte	6(23)	3(14)	14(40)	23(28)
	Chosica	5(19)	6(29)	1(3)	12(15)
	Cieneguilla	0(0)	5(24)	0(0)	5(5)
BCG en caso TBI(*)	Si	19(73)	9(43)	27(77)	55(67)
Condición de ingreso TBI(*)	Nuevo	25(96)	20(95)	29(83)	74(90)
	Antes tratado	1(4)	1(5)	6(17)	8(10)
Modalidad de detección de caso	Estudio de contactos	19(73)	13(62)	1(3)	33(40)
	Consulta externa	7(27)	8(38)	34(97)	49(60)
Antecedente de contacto		25(96)	21(100)	23(66)	69(84)
Tipo de Contacto	Intra domiciliario	25(100)	19(90)	19(83)	63(91)
Parentesco del contacto	Madre/Padre	12(48)	12(57)	9(39)	33(48)
Esquema de tratamiento del contacto	Primario	1(4)	0(0)	2(9)	3(4)
	Estandarizado	6(24)	4(19)	5(22)	15(22)
	Individualizado	18(72)	16(76)	13(57)	47(68)
Patrón de sensibilidad de caso índice (*)	MDR	13(54)	11(52)	10(50)	34(52)
	XDR	2(8)	2(10)	5(25)	9(14)
	Otras resistencias	9(38)	8(38)	5(25)	22(34)
Localización de la TB del caso índice **	TB pulmonar	23(92)	19(90)	21(91)	63(94)
	TB en otras localizaciones	2(8)	2(10)	0(0)	4(6)

\* Se encontró prueba de sensibilidad de 65 casos índice

\*\* Se encontró el registro en 67 casos



En el cuadro 11 se presentan las principales características epidemiológicas, de acuerdo a los grupos de edad menor a 5 años (31%), de 5 a < 10 años (26%) y de 10 a < 15 años (43%). El 80% de los casos incluidos en el estudio procedieron de tres distritos: El Agustino, Santa Anita y Ate. En el 33% de casos no se encontró el registro de cicatriz de BCG. El 90% ingresaron como casos nuevos, teniendo esta condición el 96% de los menores de 5 años. El 60% ingresó a través de la consulta externa. La mayor detección de casos en menores de 5 años fue a través del estudio de contactos (73%) y de los casos entre 10 a <15 años fue a través de la consulta externa (97%).

En el 84% de los casos se identificó al menos un caso índice con TB; de ellos, el 91% fueron intradomiciliarios. En los infantes en los que se identificó el caso índice, se encontró que el parentesco más frecuente fueron madre y/o padre. Se encontró el registro de sensibilidad de 65 casos índice, de los cuales, el 52% tuvieron TB MDR y 14% XDR. Así mismo de 67 casos índice identificados 94% tuvieron Tuberculosis pulmonar.

**Cuadro 12** Correlación entre factores epidemiológicos y resultados de tratamiento en Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima – Perú

Características epidemiológicas	Éxito del tratamiento		
	Chi-cuadrado	gl	P
Edad	4,946	3	0,176
Sexo	0,040	1	0,842
Distrito de Procedencia	12,369	4	0,015
Antecedente de contacto	2,394	2	0,302
Esquema de tratamiento del contacto	4,078	4	0,396
Tipo de Contacto	2,684	3	0,443
Parentesco del caso índice con el niño	5,532	3	0,137
Patrón de sensibilidad de caso índice	7,053	6	0,316
Localización de la TB del caso índice	3,831	4	0,429
BCG en caso TB infantil	1,353	2	0,508
Condición de ingreso al Tratamiento anti TB	1,024	1	0,311
Esquema de tratamiento recibido previamente	1,639	2	0,441
Condición de egreso antes tratado	1,639	2	0,441
Modalidad de detección de caso	2,571	1	0,109

El distrito de El Agustino tuvo el mayor número de casos (37%) seguido de vitarte. Santa Anita y Lurigancho – Chosica tuvieron igual número. En el cuadro 12 podemos observar con la prueba de Chi cuadrado un valor de  $p = 0.015$  para el distrito de procedencia en relación al resultado de tratamiento, siendo favorable para el éxito de tratamiento el residir en el distrito de El Agustino y relacionado al fracaso terapéutico el residir en el distrito de Santa Anita. Los patrones de sensibilidad de los casos índice no mostraron diferencias significativas con el éxito de tratamiento ( $p=0.316$ ), de igual forma el antecedente de haber recibido tratamiento previo ( $p=0.311$ ).

Tal como podemos observar en el cuadro 12, el resto de características epidemiológicas tampoco mostraron correlación significativa con los resultados de tratamiento.

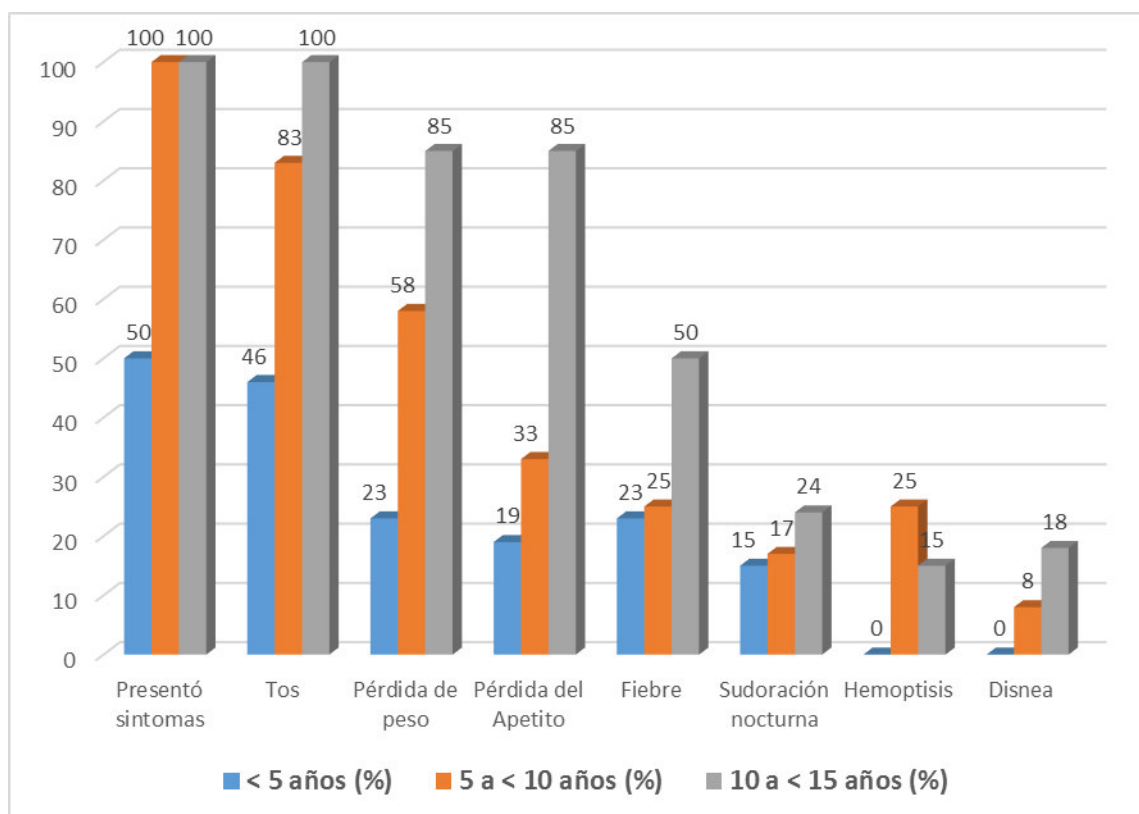
**Cuadro 13** Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú

		Edad			
		< 5 años N° (%)	5 a 9 años N° (%)	10 a 14 años N° (%)	Total N° (%)
Total		26(100)	21(100)	35(100)	82(100)
Presentó síntomas		13(50)	12(57)	34(97)	59(72)
Tiempo de enfermedad(*)	Mayor de 15 días	13(50)	6(29)	22(63)	35(43)
Estado Nutricional	Eutrófico	24(92)	17(81)	25(71)	66(80)
	Desnutrición aguda	2(8)	4(19)	8(23)	14(17)
	Desnutrición crónica	0(0)	0(0)	2(6)	2(3)
Prueba de PPD	Si	22(85)	16(76)	2(6)	40(49)
Resultado de PPD	> 10 mm	14(64)	13(81)	2(100)	29(73)
Inicia esquema TB sensible y luego pasa a esquema con 2da línea		5(19)	6(29)	21(60)	32(39)
Desde un inicio recibe esquema de 2da línea		21(81)	15(71)	14(40)	50(61)
Esquema de tratamiento igual al caso índice		10(38)	7(33)	4(11)	21(26)
Motivo de indicación de tratamiento con drogas de 2da línea	TB resistente probable	23(88)	20(95)	7(20)	50(61)
	TB MDR confirmada	2(8)	0(0)	19(54)	21(26)
	Otras resistencias	1(4)	1(5)	9(26)	11(13)

\* 47(57%) No se registraron

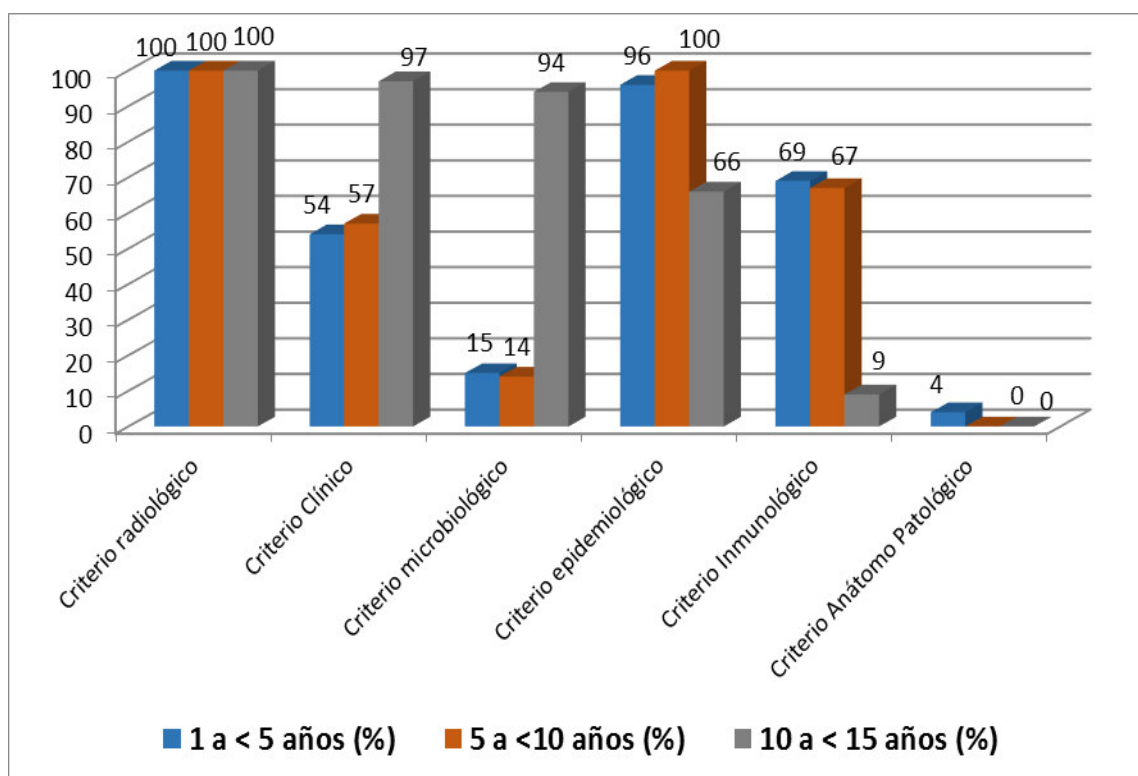
En el cuadro 13 podemos ver las características clínicas encontradas. El 20% presentó algún grado de desnutrición, siendo mayor en el grupo de 5 a <15 años. Durante el seguimiento para el diagnóstico se realizó la prueba inmunológica (PPD) en el 49% de casos; de ellos el 55% fueron realizados en menores de 5 años y 5% en pacientes de 10 a <15 años. Se obtuvo resultados de PPD  $\geq 10$  mm en el 86% de los evaluados.

En el 57% de casos no se encontró registro de tiempo de enfermedad y en el 43% se registró un tiempo de enfermedad mayor de 15 días. En el 98% de todos los casos la localización de la TB fue pulmonar. El 82% del grupo de 5 a <15 años presentó manifestaciones clínicas, siendo los síntomas más frecuentes: fiebre, tos, pérdida de peso y pérdida del apetito. Ver Figura 3.



**Figura 3** Signos y síntomas en los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú

Los criterios más utilizados, para el diagnóstico en menores de 5 años fueron el radiológico (100% con imagen sugestiva de tuberculosis), epidemiológico e inmunológico (figura 4). En el 28% de los casos no se registró síntomas y el 97% del grupo de 10 a < 15 años presentó alguna manifestación clínica. El criterio microbiológico fue utilizado en el 94% del grupo de 10 a < 15 años. El criterio epidemiológico se utilizó en más del 65% de todos los grupos etáreos y en casi la totalidad del grupo menor de 10 años.



**Figura 4** Criterios utilizados para el diagnóstico de Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú

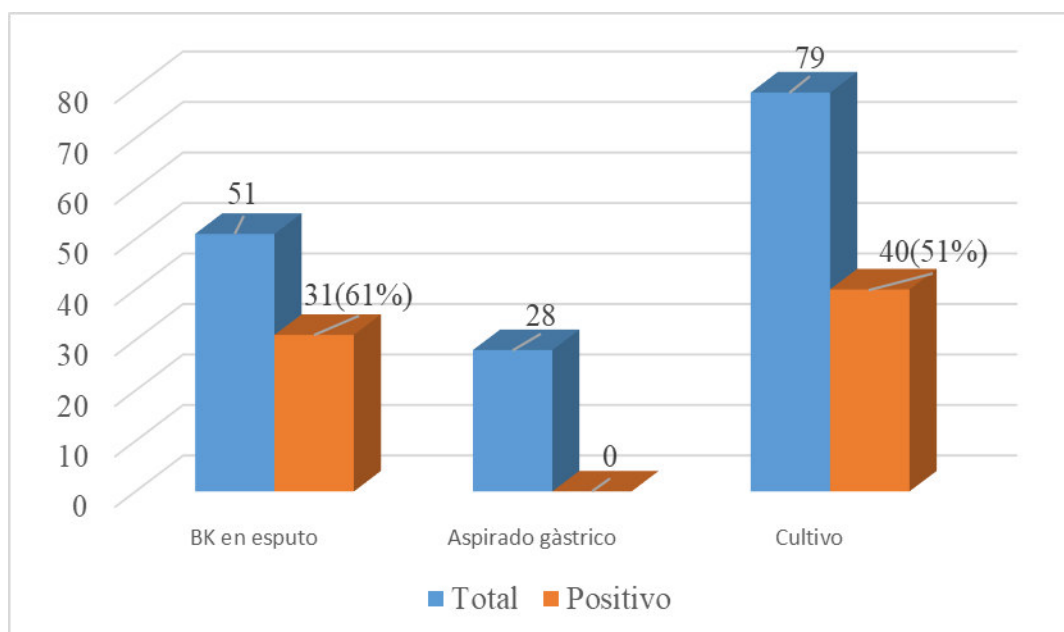
El 48% del grupo de 5 a <15 años inició tratamiento con medicamentos de primera línea y luego pasó a 2da línea, mientras que el 81% de menores de 5 años recibieron desde el inicio medicamentos de 2da línea. El 87% inició tratamiento por diagnóstico de TB MDR (probable el 61% y confirmada el 26%) y el 13% por presentar mono resistencia, poli resistencia y modificaciones de esquema por reacciones adversas a fármacos de primera línea. El 88% de casos menores de 5 años y el 95% de niños entre 5 a <10 años ingresaron como TB MDR probable. El 54% de pacientes TB MDR confirmados fueron del grupo de 10 a <15 años. El 26% de casos recibió el mismo esquema de tratamiento que su caso índice, siendo esta decisión más frecuente en los menores de 5 años (Cuadro 13).

**Cuadro 14** Resultados de las pruebas microbiológicas utilizadas en el diagnóstico de la Tuberculosis infantil droga resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima - Perú

		Edad			Total N° (%)
		< 5 años N° (%)	5 a 9 años N° (%)	10 a 14 años N° (%)	
Total		26(100)	21(100)	35(100)	82(100)
BK en esputo		2(8)	14(67)	35(100)	51(62)
Baciloscopía diagnóstico en esputo directo	Positivo +	0(0)	0(0)	11(31)	11(22)
	Positivo ++	0(0)	1(7)	4(11)	5(10)
	Positivo +++	0(0)	0(0)	15(43)	15(29)
	Paucibacilar	0(0)	0(0)	2(6)	2(4)
Aspirado gástrico		21(81)	7(33)	0(0)	28(34)
BK (-) en aspirado gástrico		21(100)	7(100)	0(0)	28(100)
Cultivo positivo		4(15)	3(14)	33(94)	40(49)
Estudio de sensibilidad en TBI(*)		3(8)	1(3)	33(89)	37(100)
Sensibilidad	Resistente – H	3(100)	1(100)	27(82)	31(84)
	Resistente – R	2(67)	0(0)	19(58)	21(57)
	Resistente – E	1(33)	0(0)	7(21)	8(22)
	Resistente – Z	0(0)	0(0)	5(15)	5(14)
	Resistente – S	2(67)	0(0)	13(39)	15(41)
	Resistente – CPFX	1(33)	0(0)	1(3)	2(5)
	Resistente – KNM	0(0)	0(0)	3(9)	3(8)
	Resistente – CPM	0(0)	0(0)	1(3)	1(3)
	Resistente – ETH	0(0)	1(100)	7(21)	8(22)
	Resistente – PAS	0(0)	0(0)	1(3)	1(3)
	Resistente – CS	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Patrón de resistencia	MDR	2(8)	0(0)	19(58)	21(57)
	Monoresistente	1(33)	1(100)	7(21)	9(24)
	Poliresistente	0(0)	0(0)	2(6)	2(5)
	Pansensible	0(0)	0(0)	5(15)	5(14)
Prueba de sensibilidad utilizada en caso TB infantil	Griess	0(0)	0(0)	4(12)	4(11)
	MODS	0(0)	0(0)	3(9)	3(8)
	GENOTYPE	1(33)	0(0)	9(27)	10(27)
	Convencional	1(33)	1(100)	18(55)	20(54)

(\*) Tuberculosis Infantil

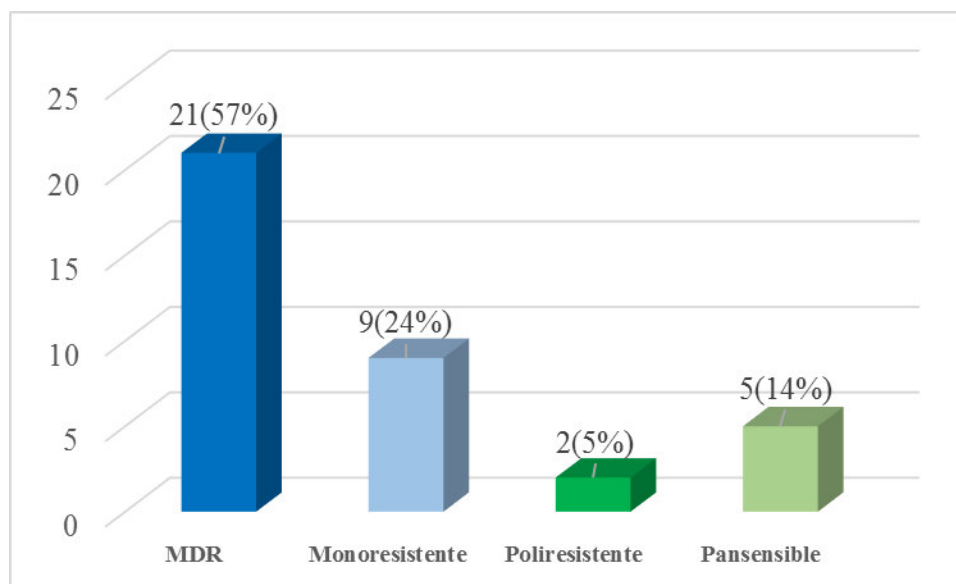
En el cuadro 14 se describen los hallazgos en exámenes auxiliares. La prueba de frotis con coloración Ziehl –Neelsen se realizó en dos casos menores de 5 años (8%) y en 49 (84%) del grupo de 5 a <15 años. Se identificaron bacilos ácido-alcohol resistentes en 33 pacientes (40%), siendo el 97% de ellos del grupo de 10 a <15 años. De 28 casos en quienes se realizó aspirado gástrico, todos fueron BK negativos (Figura 6). No se reportan procedimientos de inducción de esputo o de aspirado nasofaríngeo. Se obtuvo cultivo positivo en el 15% de pacientes menores de 5 años (muestra de aspirado gástrico). El rendimiento positivo del cultivo de muestras de aspirado gástrico, en total, fue del 25%.



**Figura 5 Resultado de estudio microbiológico en Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú**



El 55% de casos no tuvo prueba de sensibilidad. En el 45% restante (37) se realizaron pruebas de sensibilidad: 33(89%) fueron del grupo de 10 a <15 años, 57% tuvo patrón MDR (figura 7).



**Figura 6 Patrón de resistencia en Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 – 2015. Lima Perú**

En el 84% se encontró resistencia a Isoniacida y en el 57% resistencia a Rifampicina. En 32%(12 casos) se encontró resistencia igual a su correspondiente caso índice (MDR). Las pruebas más utilizadas en estos casos fueron Genotype y convencional (Cuadro 14).

Los medicamentos de primera línea utilizados en más del 50% de los casos fueron: pirazinamida y etambutol, mientras que las de segunda línea fueron: levofloxacino y cicloserina. 86% (70) de ellos tuvieron diagnóstico de TB drogo resistente (Resistente probable y confirmada). El 88% tuvieron condición de éxito de tratamiento (curados y tratamiento completo). El 26% de casos muestra irregularidad al tratamiento, siendo mayor en el grupo de 10 a <15 años (57%), tal como podemos ver en el cuadro 15.

**Cuadro 15** Evaluación de la cohorte de resultados de tratamiento de la Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima - Perú

		Edad			
		< 5 años N°(%)	5 a 9 años N°(%)	10 a 14 años N°(%)	Total N°(%)
Total		26(100)	21(100)	35(100)	82(100)
Regular al tratamiento		21(81)	17(81)	23(66)	61(74)
Condición de Egreso	Curado	5(19)	8(38)	20(57)	33(40)
	Tratamiento completo	19(73)	12(57)	8(23)	39(48)
	Abandono	2(8)	1(5)	5(14)	8(10)
	Fallecido	0(0)	0(0)	1(3)	1(1)
	Fracaso	0(0)	0(0)	1(3)	1(1)
Éxito de Tratamiento		24(92)	20(95)	28(80)	72(88)

**Cuadro 16** Reacciones adversas durante el tratamiento de la Tuberculosis infantil drogo resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú

		Edad			
		< 5 años N°(%)	5 a 9 años N°(%)	10 a 14 años N°(%)	Total N°(%)
Total		26(100)	21(100)	35(100)	82(100)
RAM (*)	Si	2(8)	5(24)	10(29)	17(21)
Grado de RAM	Leve	1(50)	3(60)	4(40)	8(47)
	Moderada	1(50)	1(20)	2(20)	4(24)
	Severa	0(0)	1(20)	4(40)	5(29)
Tipo de RAM	Gástrica	1(50)	2(40)	6(60)	9(53)
	Dérmica	0(0)	0(0)	1(10)	1(6)
	Hepática	0(0)	0(0)	1(10)	1(6)
	Agresividad	0(0)	2(40)	0(0)	2(12)
	Hipoacusia y Nefropatía	0(0)	1(20)	0(0)	1(6)
	Hipoacusia	1(50)	0(0)	0(0)	1(6)
	Dérmica y Gástrica	0(0)	0(0)	1(10)	1(6)
	Alucinaciones	0(0)	0(0)	1(10)	1(6)
Cambio de esquema por RAM		0(0)	1(20)	4(40)	5(29)

\* Registrados en 17 historias clínicas

Solo en 17 (21%) pacientes se halló el registro de reacciones adversas a medicamentos durante el tratamiento, 9(53%) de ellos presentaron náuseas y/o vómitos, 1(6%) reacciones dermatológicas y 2(12%) cambios de conducta (agresividad). En 5 pacientes fue necesaria la modificación del esquema de tratamiento. Cuadro 16.

**Cuadro 17** Correlación entre factores clínicos y resultados de tratamiento en Tuberculosis infantil droga resistente. Red Lima Este Metropolitana 2011 - 2015. Lima – Perú

Características clínicas	Éxito del tratamiento		
	Chi-cuadrado	gl	p
Presenta síntomas	1,308	1	0,253
Fiebre	1,109	1	0,292
Tos	3,001	1	0,083
Pérdida del Apetito	1,528	1	0,216
Pérdida de Peso	0,784	1	0,376
Hemoptisis	1,024	1	0,311
Sudoración nocturna	0,011	1	0,916
Disnea	5,712	1	0,017
Adenomegalias	0,157	1	0,692
Diarreas	0,157	1	0,692
Otros	0,157	1	0,692
Tiempo de enfermedad	2,344	2	0,310
Estado Nutricional	2,782	2	0,249
Resultado de PPD	5,087	3	0,166
Baciloscopía dagnóstico en esputo directo	5,640	5	0,343
Baciloscopía en aspirado gástrico	1,440	1	0,230
Cultivo de diagnóstico de esputo	4,824	2	0,090
Localización pulmonar de la Tuberculosis	6,667	2	0,036
Cumple criterio clínico	2,036	1	0,154
Cumple criterio microbiológico	2,916	1	0,088
Cumple criterio Inmunológico	7,153	2	0,028
Cumple criterio Anátomo Patológico	0,157	1	0,692
Co-Morbilidad	0,157	1	0,692
Tratamiento recibido	2,319	1	0,128
Recibió el mismo esquema de caso índice	5,289	4	0,259
Motivo de indicación de tratamiento con drogas de 2da línea	5,388	5	0,370
Regularidad al tratamiento	21,068	1	0,000
Paciente estuvo hospitalizado	0,114	1	0,735
Caso de Tb infantil con Prueba de Sensibilidad?	1,759	1	0,185
Perfil de sensibilidad de caso TB Infantil	5,526	6	0,478
Perfil de Sensibilidad del Caso Índice	1,860	6	0,932
Caso TB Infantil tuvo RAM	0,050	1	0,823
Tipo de RAM presentada	2,329	3	0,507
Localización de la RAM	1,851	8	0,985

Al correlacionar los factores clínicos con el resultado de tratamiento, se encontró que aquellos pacientes que el presentar disnea no afectó el éxito de tratamiento con una  $p=0,017$ , de igual forma, el tener PPD  $\geq 10$  mm ( $p= 0,028$ ) y localización pulmonar de la tuberculosis ( $p= 0,036$ ). La regularidad al tratamiento tiene una correlación favorable con el éxito de tratamiento, bastante significativa, debemos considerar que el 50% de pacientes que presentaron irregularidad al tratamiento tuvieron fracaso terapéutico ( $p<0.001$ ). Los otros factores clínicos no mostraron significación estadística (Ver Cuadro 17).

## 4.2 Análisis y Discusión

En el presente estudio se presenta las características de la TB infantil drogo resistente y tratada con drogas de segunda línea en un área con alta prevalencia de TB MDR en la ciudad de Lima. Es evidente las limitaciones en el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis y la resistencia a los medicamentos antituberculosos en esta población, así como una alta tasa de éxito del tratamiento y buena tolerancia a los medicamentos de segunda línea, lo que es consistente con resultados similares informados en otras series de Perú y otros países en desarrollo (Arango Loboguerrero, 2003).

Mientras que en niños menores de 5 años el mayor número de casos se identificó mediante el estudio de contacto (83%), lo cual es consistente con la evidencia internacional (Guo, et al. 2016), en el grupo de 5 a <15 años, el 75% de los casos se detectaron tras la consulta de enfermedad activa, siendo mayor en el grupo de 10 a <15 años (97%) lo que sugiere limitaciones en el estudio de contacto de casos índice en este grupo de edad. La identificación de dos o más casos índice en la familia en una gran proporción de niños revela un alto riesgo de infección tuberculosa entre las familias en esta área de Lima, más aún si tenemos en cuenta la fuente de contagio fueron los padres.

El acceso a la prueba de PPD en solo el 49% de los casos se asoció con una disponibilidad limitada de esta prueba, según reporte del personal de salud, tanto en el país como en todo el mundo; por ello es importante el insumo para la realización de esta prueba, ya que nos permite diagnosticar la infección tuberculosa, siendo útil para el diagnóstico oportuno de casos infantiles de tuberculosis. Sin embargo, también es necesario resaltar la importancia de una correcta aplicación e interpretación de esta prueba para optimizar su utilidad, pues se desconoce de estudios o monitoreo en este aspecto en el país. Así mismo, no hubo registro y no tuvieron cicatriz de BCG en 33% de los casos, este hallazgo exige una revisión de las estrategias de cobertura de vacunación al nacer en Perú, pues durante el periodo de estudio nuestras coberturas de vacunación nacional estuvieron por debajo del 75%. Así mismo, se debe mejorar la evaluación multidisciplinaria del paciente y el correcto registro en las fichas clínicas correspondientes. Otro hallazgo digno de mención es el uso limitado e improductivo del aspirado nasogástrico y la falta de uso de la inducción del esputo. Ambas técnicas de muestreo han demostrado ser útiles para la detección de TB infantil si se usan y realizan adecuadamente seguidas de pruebas moleculares como la prueba Xpert MTB / rif, que ha sido respaldada por la OMS para el uso diagnóstico en la TB infantil. (Del Castillo-Barrientos H, 2014) (Farga Cuesta & Caminero Luna, 2011) (Fresquet, 2005)

Como era de esperar, la mayoría de los niños con edad menor de 5 años iniciaron un tratamiento empírico para TB-MDR basándose en el diagnóstico y el esquema de tratamiento del caso índice correspondiente, debido a una confirmación bacteriológica limitada de TB. En este grupo de edad, hasta el 50% de los pacientes no informaron ningún síntoma, es decir se trataron asintomáticos y sin confirmación bacteriológica. En aquellos que presentaron alguna sintomatología y dadas las similitudes entre estas y las de la TB y otras enfermedades comunes de la infancia, como el asma, el síndrome de obstrucción bronquial y la desnutrición, puede haberse realizado un sobre diagnóstico de TB. El 82% de pacientes del grupo de 5 a <15 años tuvieron manifestación clínicas de la enfermedad, siendo mayor en los pacientes entre 10 a <15 años (97%) de los casos, lo

cual facilita el diagnóstico clínico. Considero necesario resaltar que los profesionales de la salud, especialmente los que atendemos niños, debemos fortalecer el modelo de atención integral, para mejorar la identificación de factores de riesgo de tuberculosis, sobre todo en pacientes que presentan cuadros de broncoespasmo recurrente, asma persistente o pobre ganancia ponderal y evitar tratarlos crónicamente sin considerar a la tuberculosis. La radiología fue un elemento definitorio en el 100% de los casos, y este hallazgo confirma la importancia de esta prueba en poblaciones pediátricas. Las limitaciones se derivan de la necesidad de contar con un radiólogo especializado o un neumólogo que pueda leer correctamente los estudios de imágenes radiológicas, tanto los rayos X como la tomografía computarizada.

Se observó una alta tasa de éxito del tratamiento (88%) en pacientes con TB-MDR confirmada o probable. En el estudio de Chiang et al (2016) realizado en Perú, la tasa de éxito del tratamiento es del 77,2%, pero también se encontró que los niños tienen un riesgo significativamente mayor de fracaso del tratamiento o muerte si tenían enfermedad grave o tenían bajo peso. En nuestro estudio no hubo casos graves, y los niños con algún grado de desnutrición mostraron una evolución favorable. La reacción adversa a medicamentos (RAM) condujo a un cambio en el tratamiento en 29%, lo que sugiere una buena tolerancia a los medicamentos de segunda línea, como se informó anteriormente. (Chiang, et al. 2016)(Comité Nacional de Neumología e Infectología, 2015) (Investigation medical research council, 1948). Sin embargo, debemos considerar que existe una debilidad en el reporte de RAM, sobre todo en los casos leves.

El hallazgo de una correlación significativa entre residir en el distrito de Santa Anita y la irregularidad al tratamiento con el fracaso terapéutico, nos invita a evaluar los factores asociados a la misma, como el seguimiento de pacientes, problemas sociales entre otras, que deben solucionarse, así mismo se puede hacer un análisis comparativo con el distrito de El Agustino, ya que muestran una buena correlación con el éxito de tratamiento.

El contar con la prueba de PPD y la radiografía de tórax, que permite identificar la localización pulmonar, es muy importante para el diagnóstico de la Tuberculosis infantil, que sumado al antecedente epidemiológico de contacto de paciente con TB DR, permite un diagnóstico y tratamiento oportuno, pudiendo así explicar la correlación favorable de ambos para el éxito de tratamiento.

El hallar que la regularidad al tratamiento se correlaciona significativamente con el éxito de tratamiento nos debe impulsar a realizar estudios relacionados con la adherencia en este grupo de pacientes, ya que es necesario fortalecer el proceso de atención y seguimiento de los pacientes, más aun teniendo en cuenta que en muchos establecimientos la tasa de abandono está por encima del 20% (Alarcon, Alarcón, Figueroa, & Mendoza-Ticona , 2017). Los estudios de Guo, Q. y Bisero E. nos muestran situaciones similares donde la irregularidad determina el fracaso terapéutico con altas tasas de abandono de hasta 40% y 50% , de la misma forma con la incidencia de casos de TB drogo resistente.

Algunas de las limitaciones del estudio fueron el uso de registros clínicos como principal fuente de información, lo que dio lugar a informes de datos incompletos utilizando diferentes formatos, a pesar de ser parte de la misma red de atención médica. Cuando los registros clínicos no se pudieron recuperar o la información era demasiado limitada, esos casos se excluyeron del análisis final. Cabe señalar que a pesar de las limitaciones que enfrentan los centros de salud donde se realizó el estudio (déficit de personal y sobrecarga laboral, etc.), los resultados de éxito del tratamiento son alentadores, y esto muestra los esfuerzos realizados por el personal de salud para lograr la finalización del tratamiento en cada paciente.

Por último, en mi opinión, las implicaciones de este informe para la salud pública de Perú y posible para varios países desarrollados también pueden resumirse en la necesidad de establecer mejores técnicas de muestreo, como aspiración gástrica,



inducción del esputo y otras muestras, como las heces, más accesible. Además, se deben introducir métodos moleculares como Xpert MTB / Rif y cultivos líquidos, para reducir el tratamiento empírico, y el objetivo debe ser reducir la duración del tratamiento utilizando nuevos medicamentos contra la TB-MDR cuyo uso ya ha sido aprobado en poblaciones pediátricas, como delamanid, (Jenkins HE, 2014) para reducir la tasa de abandono del 12% reportada. Así mismo, es necesario fortalecer una atención integral en todos los pacientes de manera multidisciplinaria, que pueda monitorearse a través de indicadores y estudios operacionales.

## CONCLUSIONES

1. El antecedente de contacto intradomiciliario con pacientes diagnosticados de TB MDR/XDR, y la captación tardía de pacientes a través de la consulta externa no guarda relación significativa con el éxito de tratamiento.
2. El distrito de El Agustino tuvo correlación favorable con el éxito de tratamiento en casos de TB infantil drogo-resistente (DR), contrariamente la residencia en el distrito de Santa Anita tuvo mayor correlación con el fracaso terapéutico.
3. La desnutrición no es un diagnóstico frecuente en los pacientes con TB infantil DR y aquellos que la presentaron no tuvieron una correlación significativa con el fracaso terapéutico.
4. La regularidad al tratamiento muestra una correlación significativa con el éxito de tratamiento.
5. La prueba reactiva de PPD ( $>10$  mm) tuvo una correlación significativa con el éxito de tratamiento, ayudando a la decisión para el inicio temprano del manejo terapéutico en este grupo de pacientes.
6. La condición de paciente nuevo y antes tratado no guarda correlación significativa con el éxito de tratamiento.

## RECOMENDACIONES

1. Es necesario seguir fortaleciendo la atención integral del niño y adolescente, así como el estudio de contactos de los pacientes con Tuberculosis, sensibles y drogo resistentes, garantizando el seguimiento adecuado de los menores de 15 años, captación e inicio terapéutico temprano de casos de tuberculosis infantil, buscando sostener el éxito de tratamiento.
2. Es necesario identificar los nudos críticos en el proceso de evaluación, seguimiento y tratamiento de pacientes con tuberculosis infantil drogo resistente en el distrito de Santa Anita, para disminuir los fracasos terapéuticos. Así mismo debe identificarse las fortalezas en el Distrito de El Agustino que sirvan como modelo de atención.
3. A pesar que la desnutrición no es un cuadro clínico frecuente, debe garantizarse un adecuado seguimiento, mediante una atención integral, para mantenerlo en condiciones óptimas.
4. Debe plantearse y efectivizarse estrategias para fortalecer los equipos de atención(multidisciplinario) al paciente con tuberculosis infantil, que integre a la familia y la comunidad organizada, para evitar el abandono, irregularidades y traumas en el niño como consecuencia de las vías de administración y el tiempo prolongado de tratamiento, que permitan garantizar una adecuada adherencia al mismo.
5. Debe garantizarse, desde el nivel central, el insumo para la realización del PPD y la optimización de su utilidad en el 100% de los pacientes a quienes se solicita.

6. Debe fortalecerse la elaboración de la historia clínica que permitan la identificación temprana de las posibles fuentes de infección y posibilidad de resistencia, fundamentalmente en los casos de tuberculosis infantil, desde su primer episodio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aketi, L., Kashongwe, Z., Kinsiona, C., Fueza, S., Kokolomani, J., Bolie, G., . . . Diavisu, J. (2016). Childhood Tuberculosis in a Sub-Saharan Tertiary Facility: Epidemiology and Factors Associated with Treatment Outcome. *PLOS one*, 4.
- Alarcon, V., Alarcón, E., Figueroa, C., & Mendoza-Ticona, A. (2017). Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 2.
- Andrea T. Cruz M, J. R. (2010). Pediatrics tuberculosis. *Pediatrics in Review*, 13-26.
- Arango L, M. (2015). Historias} natural de la tuberculosis, fisiopatogenia de la infección y la enfermedad en el niño. *Neumología Pediátrica*, 155 - 159.
- Arango Loboguerrero, M. (2003). Apuntes sobre la historia de la Tuberculosis Infantil. *Medicina*, 25(2), 122-127.
- Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzo, L., & Marini, M. (2017). The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, E9 - E12.
- Bisero E., L. G. (2013). Tuberculosis en una población pediátrica atendida en un hospital público. Adherencia al tratamiento. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, 184-189.
- Brown M, V. H. (2007). Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Cinical Infectious diseases*, 1415-20.
- Chiang, S., Starke JR, Miller, A., Cruz, A., Del CASTillo, H., VALdivia, W., . . . Becerra, M. (2016). Baseline Predictors of Treatment Outcomes in Children With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 1063-1071.

- Comité Nacional de Neumología e Infectología. (2015). Criterios de diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis Infantil. *Consenso*, (págs. 1-30). Buenos Aires.
- Davila Edquén, Y. E. (Abril de 2014). *Características clínicas y epidemiológicas de la Tuberculosis en niños hospitalizados en el servicio de Pediatría del Hospital Hipólito Unanue: 2005-2012*. Obtenido de TRABAJO DE INVESTIGACIÓN Para optar el Título de Especialista en Pediatría: <http://pesquisa.bvsalud.org/cvsp/resource/pt/lil-758198>
- Del Castillo-Barrientos H, C.-L. G.-T. (2014). Clinical presentation of children with pulmonary tuberculosis: 25 years of experience in Lima, Peru. *The international journal of tuberculosis and lung disease*, 1066-1073.
- Farga Cuesta, V., & Caminero Luna, J. A. (2011). *Tuberculosis* (Tercera ed.). (M. V. Pilar, Ed.) Santiago de Chile, Chile: Mediterraneo.
- Fresquet, J. (2005, Diciembre). [www.historiadelamedicina.org](http://www.historiadelamedicina.org). From <http://www.historiadelamedicina.org/pdfs/waksman.html>
- Guo, Q., Pan, Y., Yang, Z., Liu, R., Xing, L., Peng, Z., & Zhu, C. (2016). Epidemiology and Clinical Characteristics of Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis in Chongqing, China. *PLOS one*, 11.
- Investigation medical research council. (1948). Streptomycin treatment of. *British Medical Research Council*, 769–782.
- Jenkins HE, T. A.-V. (2014). Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet (London, England)*, 383(9928):1572-9.
- Llerena, C., Fadul, S. E., Garzón, M. C., Mejía, G., Orjuela, D. L., Garcia, L. M., . . . Ruiz, F. (2010). Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. *Biomédica*, 362-390.
- Mendoza Ticona, A., & Gotuzzo Herencia, E. (2008). Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. *Acta Médica Peruana*, 236 - 246.
- Ministerio de salud. (2013). *Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por la Tuberculosis*. Lima: MINSA.
- Ministerio de Salud-Dirección General de Epidemiología. (2016, Febrero). *Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú 2015*. From Ministerio de Salud de Salud, Dirección General de Epidemiología: <http://www.dge.gob.pe>
- Mitchinson, D. (2005). The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *American Journal of Respiratory and critical care medicine*, 699-706.

Organización Mundial de la Salud. (24 de Marzo de 2016). *Hoja de ruta para abordar la TB infantil*. Obtenido de [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb):

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205064/1/9789243506135\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205064/1/9789243506135_spa.pdf)

Rigouts, L. (2009). Clinical practice: diagnosis of childhood tuberculosis. *European Journal of Pediatrics*, 1285-1290.

Schaaf, García-Prats, A., du Preez, K., Rautenbach, C., & Hesselning, A. (2016). Surveillance provides insight into epidemiology and spectrum of culture-confirmed mycobacterial disease in children. *The International Journal of Tuberculosis and lung disease*, 1249-1256.

Vandepittel, W., Rattanasataporn, R., & Treeratweeraphong, V. (2015). Drug-Resistant Tuberculosis among urban thai children: A 10-year review. *Southeast Asian Journal Tropical Medicine Publical Health*, 892-900.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1**

#### **Modelo de solicitud para obtener autorización de visita a los establecimientos de la red de Salud Lima Este Metropolitana**

“Año de .....

**SOLICITO:** Autorización para desarrollar Investigación

**DR.**

**DIRECTOR EJECUTIVO DE LA RED DE SALUD LIMA ESTE  
METROPOLITANA**

José Enrique Villarreal Palomino, con D.N.I: 09501669, Médico Pediatra del Hospital Huaycán, ubicado en la Av. José Carlos Mariátegui S/N. Huaycán – Ate Vitarte, con C.M.P: 31689 y R.N.E: 22395, ante usted me presento y expongo:

Siendo alumno de la maestría en Docencia e Investigación en salud, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y habiendo elaborado el proyecto de Tesis “Tuberculosis infantil Drogo resistente: Factores clínicos y epidemiológicos relacionados al resultado de tratamiento ”, solicito a Usted su autorización para el desarrollo de la misma en establecimientos de la Red de salud que Usted dirige, para lo cual adjunto copia del proyecto en mención y carta de aprobación del comité de ética de la Universidad de procedencia.

Por lo expuesto, y en espera de su atención a mi solicitud, me despido.



## ANEXO 2

### Formulario de Informe de caso (FIC)

#### Tuberculosis infantil Drogo resistente: Factores clínicos y epidemiológicos relacionados al resultado de tratamiento

Código de participante: \_\_\_\_\_ Red de Salud Lima Este Metropolitana \_\_\_\_\_

EESS: \_\_\_\_\_ Fecha de Recolección : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<b>CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS</b>				
N°	Dato	Categorías	Rpta	Especificaciones
1	Fecha de diagnóstico TB infantil	dd/mm/aa	_/_/_	Diagnosticado por neumólogo pediatra
2	Fecha de inicio de tratamiento con medicamentos de segunda línea	dd/mm/aa	_/_/_	
3	Edad	1. Menores de 1 año 2. 1 a 4 años 3. 5 a 9 años 4. 10 a 14 años		
444	Sexo	1.- Masculino 2.- Femenino		
5	Distrito de procedencia	1.- Santa Anita 2.- El Agustino 3.- Ate Vitarte 4.- Chaclacayo 5.- Chosica 6.- Cieneguilla 9.- No registrado		
6	Antecedente de contacto de TB	0.- No 1.- Si 9.- No registrado		Si la respuesta es 0 pasar a pregunta 12
7	Esquema de tratamiento del contacto (Caso índice)	1.- Primario 2.- Estandarizado 3.- Individualizado 9.- No registrado		
8	Tipo de contacto	1.- Intra domiciliario 2.- Extra domiciliario 9.- No registrado		

Nº	Dato	Categoría	Rpta	Especificaciones
9	Cuál es el parentesco del caso índice con el niño	1.- Madre/Padre 2.- Hermano (a) 3.- Otro		Si la respuesta es 5, especificar:
10	Patrón de sensibilidad del caso índice	1.- Sensible 2.- MDR 3.- XDR 4.- Otros tipos de resistencia 9. No registrado		Si respuesta es 4, especificar
11	Localización de la TB del caso índice	1.-TB pulmonar 2.-TB extra-pulmonar 3.- Multisistémica 9.-No registrado		Si la respuesta es 2, especificar lugar:
12	Vacunación BCG en el caso de TB infantil	1.- Si 2.- No 9.- No registrado		
13	Condicion de ingreso al tratamiento anti-TB	1.- Nuevo 2.- Antes tratado 9.- No registrado		Si respuesta es 1 pasar a 16,
14	Si es antes tratado, cuál es el esquema de tratamiento recibido anteriormente	1.- Solo medicamentos de 1ra línea 2.- Medicamentos de 1ra y 2da línea 9.- No registrado		
15	Si es antes tratado: ¿Cuál es la condición de egreso?	1.- Curado 2.- Tratamiento completo 3.- Abandono 4.- Fracaso		
16	Modalidad de detección de caso	1.- Estudio de contactos. 2.- Consulta externa 9.- No registrado		

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>				
<b>Nº</b>	<b>Dato</b>	<b>Categorías</b>	<b>Rpta</b>	<b>Especificaciones/Salto</b>
17	Presenta síntomas	0.- No 1.- Si		Si respuesta es 1 pasar a pregunta 17
18	Fiebre	0.- No 1.- Si		
19	Tos	0.- No 1.- Si		
20	Perdida del apetito	0.- No 1.- Si		
21	Pérdida de peso	0.- No 1.- Si		
22	Hemoptisis	0.- No 1.- Si		
23	Sudoración nocturna	0.- No 1.- Si		
24	Disnea	0.- No 1.- Si		
25	Adenomegalias	0.- No 1.- Si		
26	Diarreas	0.- No 1.- Si		
27	Sibilancias	0.- No 1.- Si		
28	Tiempo de enfermedad	1.- Menor de 15 días 2.- Mayor de 15 días 9.- No registrado		Especificar número de días:
29	Estado nutricional	1.- Eutrófico 2.- Desnutrición aguda 3.- Desnutrición crónica 9.- No registra		
30	Prueba de PPD	0.- No registrado 1.- Si		Si respuesta es 0 pasar a pregunta 31
31	Resultado de PPD en mm	1. 0 mm 2. 1 a 5 mm 3. 6 a 10 mm 4. > 10 mm 8. No procede		
32	Radiografía de tórax	1.- Normal 2.- Patológico compatible con TB 3.- Patológica no compatible con TB 9.- No registrado		

Nº	Datos	Categorías	Rpta	Especificaciones
33	BK en esputo	0.- No 1.- Si		Si respuesta es 0 pasar a pregunta 34
34	Baciloscopía diagnóstico en esputo directo	1.- Positivo + 2.- Positivo ++ 3.- Positivo +++ 4.- Paucibacilar 5.- Negativo 8.- No procede		
35	BK en aspirado gástrico	0.- No 1.- Si		Si respuesta es 0 pasar a pregunta 36
36	Baciloscopía en aspirado gástrico	1.- Positivo + 2.- Positivo ++ 3.- Positivo +++ 4.- Paucibacilar 5.- Negativo		
37	Cultivo de diagnóstico de esputo	1.- Positivo 2.- Negativo 9.- No registrado		
38	Localización de la Tuberculosis	1.- Pulmonar 2.- Extrapulmonar 3. Multisistémico 9.- No registrado		Si rpta es 2, especificar:
39	Cumple criterio clínico	0.- No 1.- Si		
40	Cumple criterio radiológico	0.- No 1.- Si		
41	Cumple criterio microbiológico	0.- No 1.- Si		
42	Cumple criterio inmunológico	0.- No 1.- Si		
43	Cumple criterio anátomo patológico	0.- No 1.- Si		
44	Co-morbilidad	1.- Infección VIH 2.- Diabetes 3.- SOBA/Asma 4.- Otro 9.- No registra		Si respuesta es 3, especificar:
	Observaciones			

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL DROGO RESISTENTE				
Nº	Dato	Categorías	Rpta	Especificaciones
45	Tratamiento recibido	1. Inició esquema TB sensible y luego pasa a esquema para drogo resistente. 2. Desde un inicio recibió esquema para drogo resistente 3. Otra		Si rpta es 3, especificar
46	En caso de tener Caso índice, recibió el mismo esquema de tratamiento	0.-No 1.- Si		
47	Esquema de tratamiento recibido	1. ZELfxKmEtoCs 2. RZELfx 3. Individualizado 4. ZELfxAmikEtoCs 5. RZECpfx		Si la respuesta es 3, especificar:
48	Motivo de Indicación de tratamiento con medicamentos de segunda línea	1. TB resistente probable 2. TB resistente confirmada MDR 3. TB XDR 4. TB Monoresistente a H confirmada 5. TB Monoresistente a R confirmada 6. TB Poliresistente		Si respuesta es 4 o 5, especificar:
49	Condición actual al momento de la captura de datos	1.- En tratamiento 2.- Con condición de egreso		
50	Regularidad al tratamiento	1. Regular 2. Irregular		
51	Fecha de egreso	dd/mm/aa		Especificar:
52	Condición de egreso	1.- Curado 2.- Tto completo 3.- Abandono 4.- Fracaso 5.- Fallecido 6.- No evaluado		
53	Éxito de tratamiento	0.- No 1.- Si		
54	Paciente estuvo hospitalizado	0.- No 1.- Si		
55	El caso de TBC infantil tuvo prueba de sensibilidad?	1.- Si 9.- No registrado		Si la respuesta es 9 pasar a la pregunta 68

Nº	Dato	Categorías	Rpta	Especificaciones
56	Perfil de sensibilidad del caso de TBC infantil.	1.- Pan sensible 2.- MDR 3.- XDR 4.- Monoresistente 5.- Poliresistente 6.-Prueba incompleta y demuestra Resistencia 8. No procede		Si respuesta es 4 o 5, especificar:
57	PS a INH	1.- R 2.- S 9.- NR		
58	PS a R	1.- R 2.- S 9.- NR		
59	PS a E	1.- R 2.- S 9.- NR		
60	PS a Z	1.- R 2.- S 9.- NR		
61	PS a S	1.- R 2.- S 9.- NR		
62	PS a Cfx	1.- R 2.- S 9.- NR		
63	PS a Km	1.- R 2.- S 9.- NR		
64	PS a Cm	1.- R 2.- S 9.- NR		
65	PS a Eto	1.- R 2.- S 9.- NR		
66	PS a PAS	1.- R 2.- S 9.- NR		
67	PS a Cs	1.- R 2.- S 9.- NR		
68	Se cuenta con prueba de sensibilidad del caso índice	1. Si 9. No registrado		Si respuesta es 9, pasar a pregunta 80
69	Perfil de sensibilidad del caso índice.	1.- Pan sensible 2.- MDR 3.- XDR 4.- Monoresistente 5.- Poliresistente		Si respuesta es 4 o 5, especificar:
70	PS a INH	1.- R 2.- S 9.- NR		
71	PS a R	1.- R 2.- S 9.- NR		
72	PS a E	1.- R 2.- S 9.- NR		
73	PS a Z	1.- R 2.- S 9.- NR		
74	PS a S	1.- R 2.- S 9.- NR		
75	PS a Cfx	1.- R 2.- S 9.- NR		
76	PS a Km	1.- R 2.- S 9.- NR		
77	PS a Cm	1.- R 2.- S 9.- NR		
78	PS a Eto	1.- R 2.- S 9.- NR		
79	PS a PAS	1.- R 2.- S 9.- NR		
80	PS a Cs	1.- R 2.- S 9.- NR		

Nº	Dato	Categorías	Rpta	Especificaciones
81	¿El caso de TB infantil presentó alguna Reacción adversa a medicamentos (RAM)?	1.- Si    9.- NR		Si la respuesta es 9 pasar a Observaciones
82	Tipo de RAM presentada	1.- Leve 2.- Moderada 3.- Severa 8.- No procede		
83	Si tuvo RAM que tipo fue según signo o síntoma presentado	1.- Gástrica 2.- Dérmica 3.- Hepática 4.- Cambios de conducta/agresividad 5.- Otra: 8.- No procede		Si la respuesta es 4, especificar:
84	Cambio de esquema por RAM	0.- No 1.- Si 8.- No procede		
85	Prueba de sensibilidad usada en caso de TB infantil DR	1. Griess 2. MODS 3. GENOTYPE 4. Convencional 8. No procede		
Observaciones:				

### Anexo 3

Resumen de tablas de resultados de Características epidemiológicas y su relación con el éxito de tratamiento

Sexo		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Masculino	n	41	6	47
	%	50,0%	7,3%	57,3%
Femenino	n	30	5	35
	%	36,6%	6,1%	42,7%
		n	71	82
		%	86,6%	100,0%

Distrito de Procedencia		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Santa Anita	n	7	5	12
	%	8,5%	6,1%	14,6%
El Agustino	n	28	2	30
	%	34,1%	2,4%	36,6%
Ate Vitarte	n	19	4	23
	%	23,2%	4,9%	28,0%
Chosica	n	12	0	12
	%	14,6%	0,0%	14,6%
Cieneguilla	n	5	0	5
	%	6,1%	0,0%	6,1%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Antecedente de contacto		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	12	0	12
	%	14,6%	0,0%	14,6%
Si	n	58	11	69
	%	70,7%	13,4%	84,1%
No registrado	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%



Esquema de tratamiento del contacto		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Primario	n	2	1	3
	%	2,4%	1,2%	3,7%
Estandarizado	n	12	3	15
	%	14,6%	3,7%	18,3%
Individualizado	n	41	6	47
	%	50,0%	7,3%	57,3%
No procede	n	13	0	13
	%	15,9%	0,0%	15,9%
No Registrado	n	3	1	4
	%	3,7%	1,2%	4,9%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Tipo de Contacto		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Intradomiciliario	n	53	10	63
	%	64,6%	12,2%	76,8%
Extradomiciliario	n	4	1	5
	%	4,9%	1,2%	6,1%
No procede	n	13	0	13
	%	15,9%	0,0%	15,9%
No registrado	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Parentesco del caso índice con el niño		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Madre/Padre	n	29	4	33
	%	35,4%	4,9%	40,2%
Hermano(a)	n	3	2	5
	%	3,7%	2,4%	6,1%
Otro	n	25	5	30
	%	30,5%	6,1%	36,6%
No procede	n	14	0	14
	%	17,1%	0,0%	17,1%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Tipo de resistencia caso índice		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
XDR	n	6	3	9
	%	7,3%	3,7%	11,0%
MDR	n	29	5	34
	%	35,4%	6,1%	41,5%
No XDR, No MDR	n	36	3	39
	%	43,9%	3,7%	47,6%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

BCG en caso TB infantil		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	46	9	55
	%	56,1%	11,0%	67,1%
NO	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
No registrado	n	23	2	25
	%	28,0%	2,4%	30,5%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Patrón de sensibilidad de caso índice		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
MDR	n	29	5	34
	%	35,4%	6,1%	41,5%
XDR	n	6	3	9
	%	7,3%	3,7%	11,0%
Poliresistente	n	11	1	12
	%	13,4%	1,2%	14,6%
Monoresistente	n	3	0	3
	%	3,7%	0,0%	3,7%
Resistencia a H no MDR	n	6	1	7
	%	7,3%	1,2%	8,5%
No procede	n	14	0	14
	%	17,1%	0,0%	17,1%
No registrado	n	2	1	3
	%	2,4%	1,2%	3,7%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Localización de la TB del caso índice		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
TB pulmonar	n	52	11	63
	%	63,4%	13,4%	76,8%
TB Extra-pulmonar	n	3	0	3
	%	3,7%	0,0%	3,7%
Multisistémica	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
No procede	n	14	0	14
	%	17,1%	0,0%	17,1%
No registrado	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Condición de ingreso al Tratamiento anti TB		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Nuevo	n	65	9	74
	%	79,3%	11,0%	90,2%
Antes tratado	n	6	2	8
	%	7,3%	2,4%	9,8%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Esquema de tratamiento recibido previamente		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Solo medicamentos de 1ra línea	n	5	2	7
	%	6,1%	2,4%	8,5%
Medicamentos de 1ra y 2da línea	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
No procede	n	65	9	74
	%	79,3%	11,0%	90,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Condición de egreso antes tratado		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Curado	n	5	2	7
	%	6,1%	2,4%	8,5%
Fracaso	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
No procede	n	65	9	74
	%	79,3%	11,0%	90,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Modalidad de detección de caso		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Estudio de contactos	n	31	2	33
	%	37,8%	2,4%	40,2%
Consulta externa	n	40	9	49
	%	48,8%	11,0%	59,8%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

#### Anexo 4

Resumen de tablas de resultados de Características clínicas y su relación con el éxito de tratamiento

Presenta síntomas?	Éxito de tratamiento		Total	
	Si	No		
No	n	22	1	23
	%	26,8%	1,2%	28,0%
Si	n	49	10	59
	%	59,8%	12,2%	72,0%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Fiebre		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	50	6	56
	%	61,0%	7,3%	68,3%
Si	n	21	5	26
	%	25,6%	6,1%	31,7%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Tos	Éxito de tratamiento			Total
	Si	No		
No	n	25	1	26
	%	30,5%	1,2%	31,7%
Si	n	46	10	56
	%	56,1%	12,2%	68,3%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Pérdida del Apetito		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	40	4	44
	%	48,8%	4,9%	53,7%
Si	n	31	7	38
	%	37,8%	8,5%	46,3%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Pérdida de Peso		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	N	36	4	40
	%	43,9%	4,9%	48,8%
Si	N	35	7	42
	%	42,7%	8,5%	51,2%
Total	N	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Hemoptisis		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	65	9	74
	%	79,3%	11,0%	90,2%
Si	n	6	2	8
	%	7,3%	2,4%	9,8%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Sudoración nocturna		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	59	9	68
	%	72,0%	11,0%	82,9%
Si	n	12	2	14
	%	14,6%	2,4%	17,1%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Disnea		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	67	8	75
	%	81,7%	9,8%	91,5%
Si	n	4	3	7
	%	4,9%	3,7%	8,5%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Adenomegalias		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	70	11	81
	%	85,4%	13,4%	98,8%
Si	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Diarreas		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	Recuento	70	11	81
	% del total	85,4%	13,4%	98,8%
Si	Recuento	1	0	1
	% del total	1,2%	0,0%	1,2%
Total	Recuento	71	11	82
	% del total	86,6%	13,4%	100,0%

Otros		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	70	11	81
	%	85,4%	13,4%	98,8%
Si	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%



Tiempo de enfermedad		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Menor de 15 días	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Mayor de 15 días	n	28	7	35
	%	34,1%	8,5%	42,7%
No registrado	n	42	4	46
	%	51,2%	4,9%	56,1%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Estado Nutricional		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Eutrófico	n	57	9	66
	%	69,5%	11,0%	80,5%
Desnutrición aguda	n	13	1	14
	%	15,9%	1,2%	17,1%
Desnutrición crónica	n	1	1	2
	%	1,2%	1,2%	2,4%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Resultado de PPD		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
0 mm	n	4	0	4
	%	4,9%	0,0%	4,9%
6 a 10 mm	n	7	0	7
	%	8,5%	0,0%	8,5%
> 10 mm	n	27	2	29
	%	32,9%	2,4%	35,4%
No registrado	n	33	9	42
	%	40,2%	11,0%	51,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Radiografía de Torax		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Patológico compatible con TB	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

BK en esputo		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	28	3	31
	%	34,1%	3,7%	37,8%
Si	n	43	8	51
	%	52,4%	9,8%	62,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Baciloscopía dagnóstico en esputo directo		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Positivo +	n	8	3	11
	%	9,8%	3,7%	13,4%
Positivo ++	n	4	1	5
	%	4,9%	1,2%	6,1%
Positivo +++	n	13	2	15
	%	15,9%	2,4%	18,3%
Paucibacilar	n	1	1	2
	%	1,2%	1,2%	2,4%
Negativo	n	17	1	18
	%	20,7%	1,2%	22,0%
No procede	n	28	3	31
	%	34,1%	3,7%	37,8%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

BK en aspirado gástrico		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	45	9	54
	%	54,9%	11,0%	65,9%
Si	n	26	2	28
	%	31,7%	2,4%	34,1%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Baciloscopía en aspirado gástrico		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Negativo	n	26	2	28
	%	31,7%	2,4%	34,1%
No procede	n	45	9	54
	%	54,9%	11,0%	65,9%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Cultivo de diagnóstico de esputo		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Positivo	n	32	8	40
	%	39,0%	9,8%	48,8%
Negativo	n	37	2	39
	%	45,1%	2,4%	47,6%
No resgistrado	n	2	1	3
	%	2,4%	1,2%	3,7%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Localización de la Tuberculosis		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Pulmonar	n	70	10	80
	%	85,4%	12,2%	97,6%
Extrapulmonar	n	0	1	1
	%	0,0%	1,2%	1,2%
Multisistémica	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Cumple criterio clínico		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	50	10	60
	%	61,0%	12,2%	73,2%
No	n	21	1	22
	%	25,6%	1,2%	26,8%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Cumple criterio radiológico		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Cumple criterio microbiológico		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	32	8	40
	%	39,0%	9,8%	48,8%
No	n	39	3	42
	%	47,6%	3,7%	51,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Cumple criterio Inmunológico		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	33	2	35
	%	40,2%	2,4%	42,7%
No	n	16	1	17
	%	19,5%	1,2%	20,7%
No procede	n	22	8	30
	%	26,8%	9,8%	36,6%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Cumple criterio Anátomo Patológico		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
No procede	n	70	11	81
	%	85,4%	13,4%	98,8%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Co-Morbilidad		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
SOBA/ASMA	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
No registra	n	70	11	81
	%	85,4%	13,4%	98,8%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Tratamiento recibido		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Inicia esquema TB sensible y luego pasa a esquema con 2da línea	n	30	2	32
	%	36,6%	2,4%	39,0%
Desde un inicio recibe esquema de 2da línea	n	41	9	50
	%	50,0%	11,0%	61,0%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Recibió el mismo esquema de caso índice		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	N	20	2	22
	%	24,4%	2,4%	26,8%
Si	N	17	4	21
	%	20,7%	4,9%	25,6%
Similar	N	8	0	8
	%	9,8%	0,0%	9,8%
No procede	N	23	3	26
	%	28,0%	3,7%	31,7%
No Registrado	N	3	2	5
	%	3,7%	2,4%	6,1%
Total	N	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Esquema de tratamiento recibido		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
ZELfxKmEtoCs	n	11	2	13
	%	13,4%	2,4%	15,9%
RZELfx	n	16	2	18
	%	19,5%	2,4%	22,0%
ZELfxAmikEtoCs	n	6	4	10
	%	7,3%	4,9%	12,2%
RZECpfx	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
ZECmLxEtoCs	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
MoxEtoCsAmox/ClavCmZ	n	1	1	2
	%	1,2%	1,2%	2,4%
ZAmikLfxEtoCsPAS	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
HEZLfx	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
CsPASLfxAmox/AcClavZAmik	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
AmikLfxCsPASE	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
SCsHELfx	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
KCxetoCsPASZE	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
CmMxEtoCsPASZAmox/Clav	n	0	1	1
	%	0,0%	1,2%	1,2%
AmikEtoCsLfxZ	n	3	0	3
	%	3,7%	0,0%	3,7%
KHREZCsLfx	n	0	1	1
	%	0,0%	1,2%	1,2%
PASEZLfxCsAmik	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
ZELfxEtoCs	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
KLfxEtoCsZ	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%

Esquema de tratamiento recibido		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
ZCmLfxCsPAS	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
RZEAmikLfx	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
RZLfxCs	n	3	0	3
	%	3,7%	0,0%	3,7%
RSMoxEto	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
EZMoxCsCmPASEto	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
REZKMox	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
EKEtoMoxCs	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
AmikMoxEZEtoCs	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
ZEKCx	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
LfxCsPASZAmox/Clav	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
KLfxZCsPASAmox/Clav	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
REZEtoAmikMox	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
ZELfxKAmox/ClavPAS	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
LfxKHZE	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
MoxPASCsCm	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%



Motivo de indicación de tratamiento con drogas de 2da línea		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
TB Resistente probable	n	42	4	46
	%	51,2%	4,9%	56,1%
TB resistente confirmada MDR	n	18	5	23
	%	22,0%	6,1%	28,0%
TB Resistente H	n	4	2	6
	%	4,9%	2,4%	7,3%
TB Monoresistente	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
TB Poliresistente	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
RAM	n	4	0	4
	%	4,9%	0,0%	4,9%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Regularidad al tratamiento		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Regular	n	59	2	61
	%	72,0%	2,4%	74,4%
Irregular	n	12	9	21
	%	14,6%	11,0%	25,6%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Condición de Egreso		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Curado	n	33	0	33
	%	40,2%	0,0%	40,2%
Tratamiento completo	n	38	1	39
	%	46,3%	1,2%	47,6%
Abandono	n	0	8	8
	%	0,0%	9,8%	9,8%
Fracaso	n	0	1	1
	%	0,0%	1,2%	1,2%
Fallecido	n	0	1	1
	%	0,0%	1,2%	1,2%
		n	71	82
		%	86,6%	100,0%

Paciente estuvo hospitalizado		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	62	10	72
	%	75,6%	12,2%	87,8%
Si	n	9	1	10
	%	11,0%	1,2%	12,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Caso de Tb infantil con Prueba de Sensibilidad?		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	30	7	37
	%	36,6%	8,5%	45,1%
No registrado	n	41	4	45
	%	50,0%	4,9%	54,9%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Perfil de sensibilidad de caso TB Infantil		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Pansensible	n	3	0	3
	%	3,7%	0,0%	3,7%
MDR	n	17	4	21
	%	20,7%	4,9%	25,6%
Monoresistente	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Poliresistente	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
Sensible a H - R	n	1	1	2
	%	1,2%	1,2%	2,4%
Monoresistente a H	n	6	2	8
	%	7,3%	2,4%	9,8%
No procede	n	41	4	45
	%	50,0%	4,9%	54,9%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Perfil de Sensibilidad del Caso Índice		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
MDR	n	26	4	30
	%	31,7%	4,9%	36,6%
XDR	n	6	2	8
	%	7,3%	2,4%	9,8%
Monoresistente	n	3	0	3
	%	3,7%	0,0%	3,7%
Poliresistente	n	11	1	12
	%	13,4%	1,2%	14,6%
Resistente a H no MDR	n	7	1	8
	%	8,5%	1,2%	9,8%
No procede	n	17	3	20
	%	20,7%	3,7%	24,4%
No registrado	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Caso TB Infantil tuvo RAM?		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Si	n	15	2	17
	%	18,3%	2,4%	20,7%
No Registrado	n	56	9	65
	%	68,3%	11,0%	79,3%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Tipo de RAM presentada		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Leve	n	6	2	8
	%	7,3%	2,4%	9,8%
Moderada	n	4	0	4
	%	4,9%	0,0%	4,9%
Severa	n	5	0	5
	%	6,1%	0,0%	6,1%
No procede	n	56	9	65
	%	68,3%	11,0%	79,3%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Localización de la RAM		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Gástrica	n	7	2	9
	%	8,5%	2,4%	11,0%
Dérmica	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Hepática	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Cambio de conducta/Agresividad	n	2	0	2
	%	2,4%	0,0%	2,4%
Hipoacusia y Nefropatía	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Hipoacusia	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Dérmica y Gástrica	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
No procede	n	56	9	65
	%	68,3%	11,0%	79,3%
Alucinaciones	n	1	0	1
	%	1,2%	0,0%	1,2%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Cambio de Esquema de tratamiento por RAM		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
No	n	10	2	12
	%	12,2%	2,4%	14,6%
Si	n	5	0	5
	%	6,1%	0,0%	6,1%
No procede	n	56	9	65
	%	68,3%	11,0%	79,3%
Total	n	71	11	82
	%	86,6%	13,4%	100,0%

Prueba de sensibilidad utilizada en caso TB infantil		Éxito de tratamiento		Total
		Si	No	
Griess	Recuento	4	0	4
	% del total	4,9%	0,0%	4,9%
MODS	Recuento	1	1	2
	% del total	1,2%	1,2%	2,4%
GENOTYPE	Recuento	7	3	10
	% del total	8,5%	3,7%	12,2%
Convencional	Recuento	17	3	20
	% del total	20,7%	3,7%	24,4%
No procede	Recuento	40	4	44
	% del total	48,8%	4,9%	53,7%
No registra	Recuento	2	0	2
	% del total	2,4%	0,0%	2,4%
Total	Recuento	71	11	82
	% del total	86,6%	13,4%	100,0%

## Anexo 4

## Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Dimensiones	Indicadores	Valores finales	Fuente
Características clínicas y epidemiológicas de la Tuberculosis infantil drogo resistente	Factores y manifestaciones relacionadas a la persona, lugar, tiempo y entorno y que contribuye al desarrollo de la Tuberculosis infantil drogo resistente.	<b>Características epidemiológicas:</b> Factores presentes en el entorno del paciente que podrían contribuir al desarrollo de la TB infantil drogo resistente, incluye sociodemográficos	Cualitativa	Nominal	Características Epidemiológicas	Sexo	1. Masculino 2. Femenino 9. No registra	Historia clínica
						Edad	1. 0-4 años 2. 5-14 años	Historia clínica
						Procedencia	1. Santa Anita 2. El Agustino 3. Ate Vitarte 4. Chacacayo 5. Chosica 6. Cieneguilla 9. No registra	Historia clínica
						Antecedentes del contacto o caso índice	0. No 1. Si	Historia clínica
							1. Padre o madre 2. Hermano(a) 3. Tio(a) 4. Abuelo(a) 5. Otro	Historia clínica
							1. Intradomiciliario 2. Extradomiciliario	Historia clínica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Dimensiones	Indicadores	Valores finales	Fuente
Características clínicas y epidemiológicas de la Tuberculosis infantil drogo resistente	Factores y manifestaciones relacionadas a la persona, lugar, tiempo y entorno y que contribuye al desarrollo de la Tuberculosis infantil drogo resistente.	<b>Características epidemiológicas</b> : Factores presentes en el entorno del paciente que podrían contribuir al desarrollo de la TB infantil drogo resistente, incluye sociodemográficos	Cualitativa	Nominal	Características Epidemiológicas	Antecedentes del contacto o caso índice	1. Un solo contacto 2. Mayor de 1 9. No registra	Historia clínica
						BCG	1. No 2. Si 9. No registra	Historia clínica
						Antecedente de tratamiento antituberculoso	1. Con antecedente 2. Sin Antecedente 9. No registra	Historia clínica
						Forma de detección de caso de TB infantil	1. Seguimiento de contactos. 2. Consulta externa 9. No registrado	Historia clínica



Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Dimensiones	Indicadores	Valores finales	Fuente
Características clínicas y epidemiológicas de la Tuberculosis infantil drogo resistente	Factores y manifestaciones relacionadas a la persona, lugar, tiempo y entorno y que contribuye al desarrollo de la Tuberculosis infantil drogo resistente.	<b>Características Clínicas:</b> signos, síntomas y procedimientos diagnósticos, presentes en la TB infantil drogo resistente	Cualitativa	Nominal	Características Clínicas	Diagnóstico Inmunológico	1. Realización PPD 2. Tamaño PPD	Historia clínica
						Diagnóstico Anátomo Patológico	1. Realización estudio AP 2. Resultado estudio AP	Historia clínica
						Motivo de Inicio de tratamiento	1. TB MDR probable 2. TB XDR 3. TB Monoresistente a H 4. TB Monoresistente a R 5. TB Poliresistente	Historia clínica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Dimensiones	Indicadores	Valores finales	Fuente
Características clínicas y epidemiológicas de la Tuberculosis infantil drogo resistente	Factores y manifestaciones relacionadas a la persona, lugar, tiempo y entorno y que contribuye al desarrollo de la Tuberculosis infantil drogo resistente.	<b>Características Clínicas:</b> signos, síntomas y procedimientos diagnósticos, presentes en la TB infantil drogo resistente	Cualitativa	Nominal	Características Clínicas	Síntomas	1. Fiebre 2. Tos 3. Pérdida del apetito 4. Pérdida de peso 5. Hemoptisis 6. Dolor torácico 7. Sudoración nocturna 8. Otros síntomas 9. Asintomático 10. No registra	Historia clínica
						Localización de la Tuberculosis	1. Pulmonar 2. Extrapulmonar 3. Multisistémica	Historia clínica
						Estado nutricional	1.- Eutrófico 2.- Desnutrición aguda 3.- Desnutrición crónica 9. No registra	Historia clínica
						Co-morbilidad	1. Infección VIH 2. Diabetes 3. Otra 9. No registra	Historia clínica
						Diagnóstico Microbiológico	1. Bk esputo 2. BK Aspirado Gástrico 3. Cultivo 4. Patrón de sensibilidad	Historia clínica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Valores finales	Fuente
Resultado de tratamiento de la Tuberculosis infantil drogo resistente	Efecto del tratamiento realizado en los casos de TB infantil drogo resistente	Evaluación del resultado del tratamiento de la TB infantil drogo resistente al momento del egreso.	Cualitativa	Nominal	Condición actual	1. En tratamiento 2. Con condición de egreso	Historia clínica
					Condición de egreso	1. Curado 2. Tratamiento completo 3. Abandono 4. Fallecido 5. Fracaso	Historia clínica
					Reacción adversa a medicamentos	1. Presentó 2. No presentó 3. Necesitó hospitalización	Historia clínica